КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКА

под редакцией
Р. Ф. Насыровой
Н. Г. Незнанова

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКА

Под редакцией Р.Ф. Насыровой и Н.Г. Незнанова

Санкт-Петербург
2019

УДК 615.03:615.21
ББК 52.81:56.14

Рецензенты

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН *В. В. Новицкий*,
член-корреспондент РАН *Д. Ф. Хритинин*

К49 Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2019. — 405 с.

ISBN 978-5-6043573-7-8

Коллективная монография содержит современные данные по фармакогенетике психотропных препаратов. Систематизированы результаты исследований лекарственных средств, применяемых при лечении психических расстройств и болезней зависимости. Книга даёт возможность ознакомиться сбазовыми понятиями фармакогенетики, получить представление о современном состоянии данной науки в области психиатрии, наркологии и неврологии. Материал охватывает исторические, фармакоэкономические и практические аспекты психофармакогенетики.

Для врачей психиатров, наркологов, неврологов, клинических фармакологов, генетиков, аспирантов, а также студентов биологических и медицинских вузов.

УДК 615.03:615.21
ББК 52.81:56.14

© Регина Насырова, 2019
© Николай Незнанов, 2019
© Издательство ДЕАН, оформление, 2019

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-6043573-7-8

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сведения об авторах....5
Вступительное слово....7
Список сокращений....9

Глава 1. ИСТОРИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ
(П.В. Москалева, Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова)....13

Глава 2. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОГЕНЕТИКУ
(А.Е. Тараскина, Р.Ф. Насырова)....20

Глава 3. НОМЕНКЛАТУРА ВАРИАНТОВ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ДНК, РНК И БЕЛКОВ
(Н.Н. Хромов-Борисов)....43

Глава 4. СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ФАРМАКОГЕНОМИКЕ
(М.Ю. Толмачев, Г.А. Шипулин)....50

Глава 5. СТАТИСТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНОМИКИ
(Н.Н. Хромов-Борисов)....60

Глава 6. ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИКОВ
(Р.Ф. Насырова, В.В. Кравцов, В.С. Добродеева, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов)....93
6.1.Фармакогенетика амисульпирида....93
6.2. Фармакогенетика арипипразола(совместно с Е.Ю. Чибиковой)....97
6.3. Фармакогенетика галоперидола (совместно с Е.В. Антонюк, Е.Э. Вайман)....102
6.4. Фармакогенетика зипрасидона....109
6.5.Фармакогенетика зуклопентиксола....112
6.6. Фармакогенетика кветиапина....116
6.7. Фармакогенетика клозапина....121
6.8. Фармакогенетика оланзапина (совместно с О.В. Измайловой, Л.Ш. Ахметовой)....141
6.9. Фармакогенетика палиперидона....151
6.10. Фармакогенетика рисперидона(совместно с И.В. Черняевым)....156
6.11. Фармакогенетика сертиндола (совместно с И.В. Черняевым)....161
6.12. Фармакогенетика сульпирида....163
6.13. Фармакогенетика тиаприда....165
6.14. Фармакогенетика трифлуоперазина....168
6.15. Фармакогенетка флупентиксола....171
6.16. Фармакогенетика хлорпромазина(совместно с Е.В. Антонюк)....174

Глава 7. ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ
(Р.Ф. Насырова, с, В.С. Добродеева, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов)....178
7.1. Фармакогенетика агомелатина (совместно с П.В. Москалевой)....178
7.2. Фармакогенетика амитриптилина....182
7.3. Фармакогенетика венфлаксина....186
7.4. Фармакогенетика вортиоксетина....193
7.5. Фармакогенетика дулоксетина....196
7.6. Фармакогенетика имипрамина(совместно с И.В. Черняевым)....200
7.7. Фармакогенетика кломипрамин....204
7.8. Фармакогенетика миансерина....207
7.9. Фармакогенетика милнаципрана....211
7.10. Фармакогенетика пароксетина (совместно с С.Д. Скопиным)....214
7.11. Фармакогенетика сертралина (совместно с С.Д. Скопиным)....222

7.12. Фармакогенетика тразодона ... 227
7.13. Фармакогенетика флувоксамина(совместно с Е.В. Антонюк) ... 231
7.14. Фармакогенетика флуоксетина (совместно с С.Д. Скопиным) ... 242
7.15. Фармакогенетика циталопрама (совместно с С.Д. Скопиным) ... 247
7.16. Фармакогенетика эсциталопрама(совместно с Е.В. Антонюк) ... 255

Глава 8. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И НОРМОТИМИКОВ
(Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.Н. Бочанова, Р.Ф. Насырова) ... 265
8.1. Фармакогенетика вальпроевой кислоты (совместно с А.А. Усольцевой) ... 265
8.2. Фармакогенетика карбамазепина ... 278
8.3. Фармакогенетика ламотриджина (совместно с А.В. Савиновой) ... 288
8.4. Фармакогенетика леветирацетама(совместно с А.А. Усольцевой) ... 298
8.5. Фармакогенетика топирамата (совместно с А.В. Савиновой) ... 306
8.6. Фармакогенетика препаратов лития (совместно с В.С. Добродеевой, Е.В. Антонюк) ... 310

Глава 9. ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ... 316
9.1. Фармакогенетика химических зависимостей (Е.М. Крупицкий, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин) ... 316
9.2. Фармакогенетика отдельных препаратов, применяемых для лечения болезней зависимости (Р.Ф. Насырова, В.В. Кравцов, В.С. Добродеева, С.Д. Скопин, Н.Г. Незнанов) ... 325
9.2.1. Фармакогенетика акампросата ... 325
9.2.2. Фармакогенетика баклофена ... 328
9.2.3. Фармакогенетика бупренорфина ... 331
9.2.4. Фармакогенетика бупропиона ... 338
9.2.5. Фармакогенетика варениклина ... 349
9.2.6. Фармакогенетика дисульфирама ... 352
9.2.7. Фармакогенетика метадона ... 355
9.2.8. Фармакогенетика налмефен ... 360
9.2.9. Фармакогенетика налтрексона ... 363
9.2.10. Фармакогенетика ондасетрона ... 365
9.2.11. Фармакогенетика прегабалина ... 368
9.2.12. Фармакогенетика сертралина ... 371
9.2.13. Фармакогенетика топирамата ... 373

Глава 10. ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
(Е.Н. Бочанова, Д.А. Сычев) ... 376

Глава 11. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
(Е.Н. Бочанова, С.К. Зырянов, А.С. Колбин) ... 386

Приложение
(В.В. Кравцов, Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова)
1. Метаболизм антипсихотиков ... 399
2. Метаболизм антидепрессантов ... 400
3. Метаболизм противоэпилептических препаратов ... 401
4. Метаболизм препаратов, применяемых для лечения болезней зависимости ... 401

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии,главный научныйсотрудник Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab«Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; врач-консультант Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко (reginaf@bekhterev.ru)

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И. П. Павлова (spbinstb@bekhterev.ru)

Антонюк Елена Валентиновна – аспирант отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (lena2206@list.ru)

Асадуллин Азат Раильевич –доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмомНационального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО Башкирский государственный медицинский университет (droar@yandex.ru)

Ахметова Лилия Шамильевна– врач психиатр Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан (akhmetova.lil@yandex.ru)

Ахметова Эльвина Аслямовна– кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмомНационального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета (aea1202@yandex.ru)

Бочанова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, клинический фармаколог отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева(bochanova@list.ru)

Вайман Елена Эдуардовна – младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (vaimanelenadoc@gmail.com)

Дмитренко Диана Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (mart2802@yandex.ru)

Добродеева Вера Сергеевна – младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (dobro.vera@gmail.com)

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института Российского университета дружбы народов (sergey.k.zyryanov@gmail.com)

Измайлова Ольга Вячеславовна – врач психиатр Самарской областной клинической психиатрической больницы (lela707@bk.ru)

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России(alex.kolbin@mail.ru)

КравцовВладимирВячеславович – лаборант-исследователь отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (kollsad@yandex.ru)

Крупицкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний СПб ГМУ им. И.П. Павлова, Профессор факультета психиатрии Пенсильванского университета (kruenator@gmail.com)

Москалева Полина Викторовна – аспирант отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (polina-moscaleva@yandex.ru)

Савинова АлинаВалерьевна – аспирант отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (alina.v.savi@gmail.com)

Скопин Станислав Дмитриевич – младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (skopin1994@inbox.ru)

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий

кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (dmitry.alex.sychev@gmail.com)

Тараскина Анастасия Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярно-генетической микробиологии, заместитель директора по научной работе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заведующая лабораторией молекулярной биологии отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (ataraskina@mail.ru)

Толмачев Михаил Юрьевич –младший научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (2umxal@gmail.com)

Усольцева Анна Александровна – клинический ординатор, лаборант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (a.usoltseva@list.ru)

Хромов-Борисов Никита Николаевич –кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории биостатистики Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова(nikita.khromovborisov@gmail.com)

Черняев Игорь Владимирович – врач психиатр Самарской областной клинической психиатрической больницы (akaasbestt@gmail.com)

Чибикова Евгения Юрьевна – врач психиатр Самарской областной клинической психиатрической больницы (nia.chibikova@gmail.com)

Шипулин Герман Александрович – кандидат медицинских наук, заместитель директора Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Минздрава России (shipgerman@gmail.com)

Шнайдер Наталья Алексеевна –доктор медицинских наук, профессор,ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (naschnaider@yandex.ru)

Психические расстройства и болезни зависимости являются, как известно, достаточно распространёнными и тяжёлыми нарушениями. Не менее драматичной является ситуация и в области фармакотерапии данных расстройств, поскольку определённая часть пациентов эффективно не реагирует на психотропные препараты и/или испытывают серьёзные побочные осложнения при их применении. Отмечаются также существенные индивидуальные различия в ответе на психофармакотерапию, при этом достаточно часто в психиатрической практике используется эмпирический метод при назначении психотропных препаратов.

Значительный прогресс за последние пятьдесят лет в лечении психических и неврологических расстройств, а также болезней зависимости был достигнут благодаря первоначально эмпирическим открытиям психотропных свойств ряда лекарств. Открытия, пришедшиеся на вторую половину 20-го века, вначале антипсихотиков, а далее антидепрессантов, анксиолитиков и нормотимиков произвели настоящую революцию в психиатрической клинической практике и привели к безусловному признанию психиатрии самостоятельной клинической дисциплиной, использующей эффективные препараты в дополнение к другим терапевтическим вмешательствам. Вместе с тем, существенной проблемой являлась недостаточная предсказуемость лекарственного ответа и серьёзные побочные эффекты психотропных препаратов первых генераций, которые иногда значительно ухудшали качество жизни пациентов и обусловливали низкую приверженность лекарственной терапии.

Крупным достижением клинической психиатрии с конца 70-х годов прошлого века стала разработка новых лекарственных форм на основе широкомасштабных нейрофармакологических исследований. Были созданы психотропные препараты второго и последующих поколений (генераций), осуществляющие селективную блокаду нейромедиаторных структур: дофаминовых, серотониновых, ГАМК-ергических и других рецепторов нейротрансмиссии. Эти разработки стали залогом существенного прорыва в лечении психических расстройств и болезней зависимости, поскольку современные психотропные препараты, пришедшие на смену т.н. «традиционным», оказывают избирательное воздействие на клинически реливантные молекулярные мишени и вызывают значительно меньше нежелательных лекарственных явлений. Тем самым качество жизни пациентов, принимающих психотропные препараты этих генераций, значительно улучшилось по сравнению с таковым при приёме лекарственных средств первой генерации, что во многом способствовало улучшению лекарственного комплайнса. Вместе с тем признания заслуживает тот факт, что, несмотря на появление новых препаратов для лечения психических расстройств и разработку методик преодоления терапевтической резистентности — количество психически больных, не реагирующих на медикаментозную терапию, остаётся высоким.

Происходящее за последние годы совершенствование терапевтического процесса в психиатрии включает два взаимодополняющих подхода. Первый состоит в улучшении синтезируемых фармакологически активных молекул, что обеспечивает повышение эффективности и безопасности препаратов. Однако ввиду того, что лечение психических расстройств является проблемной областью, прежде всего, из-за чрезвычайно трудного прогнозирования индивидуальной реакции на лекарственный препарат, второй подход предусматривает рассмотрение генотипа пациента как возможный маркёр ответа на лекарство.

Именно эти показатели и являются предметом изучения клинической психофармакогенетики. Существует большой массив межиндивидуальных различий в ответе на психофармакотерапию. Знание генетических особенностей пациента может помочь врачам обеспечить персонализированную стратегию медицины, предсказывающей как ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных явлений на терапию. За последнее десятилетие фармакогенетика становится всё более важной для клинической практики в психиатрии. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации психотропной терапии с наибольшей вероятностью успеха. В последнее время опубликовано много исследований, демонстрирующих улучшение исходов и уменьшение стоимости лечения пациентов с психическими расстройствами при применении фармакогенетического тестирования.

Новые биомедицинские продукты, появившиеся в последние годы в результате реализации проекта по исследованию генома, позволяют ученым и клиницистам персонализировано подбирать более эффективные и безопасные способы лечения и профилактики психических и неврологических расстройств. О необходимости перехода к персонализированной медицине и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов в российском здравоохранении говорится в Указах Президента РФ от 1 декабря 2016 №642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» и от 28 ноября 2018 №680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации», Приказе Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» и Постановлении Правительства РФ от 22 апреля 2019 г. №479 “Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019 - 2027 годы”.

В 2015 году вышла монография «Введение в психофармакогенетику» (Р.Ф. Насырова, М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов), коллективная монография «Клиническая психофармакогенетика» была существенно переработана и дополнена новыми разделами. Целью данной коллективной монографии является рассмотрение аспектов психофармакогенетики с приведением отражённых в современной научной литературе

возможных генетических предикторов, обеспечивающих определение эффективности и безопасности психотропного препарата у конкретного пациента. Появление этой книги явилось результатом комплексной работы коллектива авторов, сформированного преимущественно из научных сотрудников отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, такжек её подготовке привлечены ведущие специалисты в данной области медицины из других исследовательских центров России. В монографии рассмотрены основные понятия психофармакогенетики и история её развития,содержатся описание фармакогенетики основных психотропных препаратов: антипсихотиков, антидепрессантов, антиконвульсантов и нормотимиков, а также препаратов, применяемых для лечения болезней зависимости, оценивается возможность и приводятся условия применения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике с освещением фармакоэкономических аспектов генетического тестирования в психиатрии.

Клиническая психофармакогенетика бесспорно является мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения генетического профиля пациента. Авторы коллективной монографии выражают надежду, что её появление будет способствовать повышению компетентности врачей в области психофармакогенетики и расширению применения фармакогенетического тестирования в психиатрии, наркологии и неврологии. Использование этих данных будет способствовать широкому внедрению методов персонализированной медицины в реальную клиническую практику в России. Именно эту цель ставили перед собой авторы при подготовке книги.

д.м.н. Р.Ф. Насырова, д.м.н.,
профессор Н.Г. Незнанов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANP	— предсердный натрийуретический пептид
AR	— attributablerisk (дополнительный, добавочный, привносимый риск)
ASM	— acid sphingomyelinase (гислая сфингомиелиназа)
AUC	— площадьподфармакокинетическойкривой
BDNF	— brain-derivedneurotrophic factor (мозговой нейротрофический фактор)
BIA	— budget impact analysis (анализ «влияниенабюджет»)
CEA	— cost-effectiveness analysis (анализ «затраты – эффективность»)
CER	— cost-effectiveness ratio (соотношение «затраты – эффективность»)
COMT	— catechol-O-methyl transferase (катехол-О-метилтрансфераза; *рус. - КОМТ*)
Cmax	— пик концентрации лекарственного вещества в крови
CNV	—вариант числа копий генов
CUA	— cost-utility analysis (анализ «затраты – полезность»)
CUR	— cost-utility ratio (соотношение «затраты – полезность»)
CYP P450	— цитохром Р450
CYP1A2	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 1, субсемейство А, полипептид 2
CYP1A6	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 1, субсемейство А, полипептид 6
CYP2B6	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 2, субсемейство В, полипептид 6
CYP2B9	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 2, субсемейство В, полипептид 6
CYP2C19	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 2, субсемейство С, полипептид 19
CYP2D6	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 2, субсемейство D, полипептид 6
CYP3A4	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 3, субсемейство А, полипептид 4
CYP3A5	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 3, субсемейство А, полипептид 5
CYP3A7	— фермент семейства цитохрома Р450 семейство 3, субсемейство А, полипептид 7
dbSNP	— база данных по нуклеотидным вариациям
DDC	— диэтилдитиокарбаминовая кислота
DME	—drugmetabolizingenzymes (белки, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов)
dNTP	—deoxynucleoside triphosphate (дезоксирибонуклеозидтрифосфатаза; *рус. - дНТФ*
DOR	— дельта-опиоидные рецепторы
DPWG	—Голландская рабочая группа по фармакогеномике
EMA	— European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)
ESR	—ген рецептора эстрогена
FDA	— Food and Drug Administration (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США)
FDR	—FalseDiscoveryRate (оценка доли ложных отклонений)
GWAS	— Genome-WideAssociatedStudy (полногеномные ассоциативные исследования)
HapMap	—Haplotype Map (карта гаплотипа)
HGVS	— Human Genome Variation Society (Общество по изучению вариаций генома человека)
HLA	— Humar leukocyte antigen (главный комплекс гистосовместимости)
HNMT	— histamine N-methytransferase (гистамин-N-метилтрансфераза)
HVP	—Human Variome Project (Проект «Варион Человека»)
HUGO	—Human Genome Organisation (Организации «Геном человека»)
ICER	— incremental cost-effectiveness ratio (приращениязатратнаединицу эффективности)
ICUR	— incremental cost-utility ratio (показатель приращения полезности затрат)
KOR	— каппа-опиоидные рецепторы
KRAS	—ген, кодирующий белок, сопряженный с рецептором к эпидермальному фактору роста
LDLR	—рецепторы липопротеинов низкой плотности
LOVD	— LeidenOpenVariationDatabase (http://www.lovd.nl/2.0/index_list.php) – свободное программное обеспечение (ПО), позволяющее удобно хранить и предоставлять искателям информацию о генетических вариациях, которые вызывают то или иное заболевание
LRG	— LocusReferenceGenomicsequence (базаданных локусных геномных последовательностей)
LYG	— life years gained (сохранённыегодыжизни)
MOR	— мю-опиоидные рецепторы
mTOR	—мишень рапамицина у млекопитающих
NCBI	— Национальный центр Биотехнологической информации
NIH	— NationalInstitutesofHealth (Национальный институт здоровья США)
OR	— odds ratio (отношение шансов)
OMIM	— OnlineMendelianInheritanceinMan (http://omim.org/) – объединенный всемирный проект по хранению информации о заболеваниях, наследуемых по законам Менделя

OUD	— расстройства, связанные с употреблением опиоидов
QALY	—quality-adjusted life years (добавленные годы жизни с поправкой на качество жизни)
PARP-1	— поли (АДФ-рибоза) - полимераза
PGRN	Pharmacogenomic Research Network (СетьпоФармакогеномике)
PGx	—индивидуальное назначение фармакотерапии на основе подбора оптимального лекарственного средства или корректировки дозы препарата на основе прямой (генотипирование) или косвенной (фенотипирование) оценки генетического статуса пациента, определяющего ответ на лекарственное средство
RR	— relative risk (относительный риск)
RT	—reverse transcriptase (обратная транскриптаза)
SNP	— single nucleotide polymorphism (единичный генетический полиморфизм, однонуклеотидный полиморфизм, *рус.* - *ОНП*)
SNPedia	— свободная база данных, сделанная на основе Wikipedia, которая позволяет различным исследовательским группам добавлять информацию о влиянии полиморфных вариантов на возникновение заболевания (http://snpedia.com/)
SNV	— single nucleotide variant (однонуклеотидныйвариант)
STAR*D	— Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (названиемногоцентровогоисследования)
TDT	—Transmission Disequilibrium Test («тестынеравновесностипередачиаллели», *рус.* - *ТНПА*)
TIGR	— Институтгеномныхисследований
TLR2	—толл-подобныйрецептор
TPH	— триптофангидроксилаза
TPMT	— тиопуринS-метилтрансфераза
TUD	—tobaccousedisorder(никотиновая зависимость)
UGT	— uridinediphosphate-glucuronyltransferase(уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза)
VDR	—рецептор витамина D
VKORC1	— 1 субъединица фермент витамин K эпоксидредуктазы
VNTR	— variablenumbertandemrepeats (участок гена с изменяющимся числом повторов нуклеотидных пар)
ААП	— атипичный антипсихотик
АГМ	— агомелатин
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АИНВ	— антипсихотик-индуцированный набор веса
АКМ	— акампросат
АМС	— амисульпирид
АМТ	— амитриптилин
АП	— антипсихотики
АПТ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— арипипразол
АТФ	— аденозинтрифосфат
БАР	— биполярное аффективное расстройство
БДР	— большое депрессивное расстройство
БКЛ	— баклофен
БМ	— быстрые метаболизаторы
БП	— болезнь Паркинсона
БПН	— бупропион
БПФ	— бупренофрин
БС	— болезнь Стилла
ВК	— вальпроева кислота
ВНК	— варениклин
ВНЛ	— венлафаксин
ВРТ	— вортиоксетин
ГАМК	—гамма-аминомасляная кислота
ГИФА	—гибридизационно-ферментный анализ
ГМ	— головной мозг
ГМГ-КоА	—гидроксил-3-метил-глутарил-кофермент А
ГПД	— галоперидол
ГТР	—генерализованное тревожное расстройство
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДИ	— доверительный интервал
ДЛС	— дулоксетин

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
дНТФ — дезоксерибонуклеозидтрифосфатаза; *англ. - dNTP*
ДСФ — дисульфирам
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗСД — зипрасидон
ЗПС — зуклопентиксол
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМП — имипрамин
ИМТ — индекс массы тела
ИППР — инструмент поддержки принятия решений; *англ. - DST*
иРНК — информационная рибонуклеиновая кислота
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; *англ. - COMT*
КЗП — клозапин
КЛМ — кломипрамин
КМЗ — карбамазепин
КТП — кветиапин
ЛВТ — леветирацетам
ЛС — лекарственное средство
ЛТГ — ламотриджин
ММ — медленные метаболизаторы
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
МНС — миансерин
МНЦ — милнаципран
МТД — метадон
НД — нет данных
НЗТ — никотин-заместительная терапия
НЛМ — налмефен
НЛТ — налтрексон
НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты
НР — нежелательные реакции
ОЛП — оланзапин
ОНВ — однонуклеотидныйвариант (*англ.: single nucleotide variant – SNV*)
ОНД — ондансетрон
ПАВ — психоактивные вещества
ПАЛ — палиперидон
ПГБ — прегабалин
ПГП — порог готовности платить
ПД — поздняя дискинезия
ПИ — предсказательный интервал
ПК — плазма крови
ПКТ — пароксетин
ПМ — промежуточные метаболизаторы
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЦР-ПДРФ — полимеразная цепная реакция, анализ полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов
ПЭП — противоэпилептические препараты
РА — ревматоидный артрит
РНК — рибонуклеиновая кислота
РПС — рисперидон
РХВ — равновесие Харди-Вайнберга
СБМ — сверхбыстрые метаболизаторы
СД — сахарный диабет
СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СИОЗН — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСиН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СМЖ — спинномозговая жидкость
СПД — сульпирид

ССД — синдром Стивенса-Джонсона
ССС — сердечно-сосудистая система
СТД — сертиндол
СТЛ — сертралин
ТГТ — тест генерации тромбина
ТеЦА — тетрациклические антидепрессанты
ТЗД — тразодон
ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг
ТНПА — тест на неравновесную передачу аллелей (*англ. - TDT*)
ТПД — тиаприд
ТПР — топирамат
ТФП — трифлуоперазин
ТЦА — трициклические антидепрессанты
ТЭН — токсический эпидермальный некролиз
ФГТ — фармакогенетическое тестирование (фармакогенетический тест)
ФКА — флувоксамин
ФКТ — флуоксетин
ФПС — флупентиксол
ФРШ — фармакорезистентная шизофрения
ХПМ — хлорпромазин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦПМ — цитоплазматическая мембрана
ЦТП — циталопрам
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭМК — электронные медицинские карты
ЭПР —экстрапирамидныерасстройства
ЭПС — экстрапирамидные симптомы
ЭЦП — эсциталопрам
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

Глава 1.
ИСТОРИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

Фармакогенетика – область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств (ЛС) в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа [1].

Настоящая глава посвящена историческим аспектам становления данной науки, основным вехам ее развития в целом, а также достижениям фармакогенетики в психиатрии и неврологии. Глава написана на основе анализа ранее опубликованных монографий, обзоров и статей.

Индивидуальность ответа каждого пациента на назначаемую терапию волнует умы ученых и врачей-клиницистов уже очень давно. Сегодня очевидно, что чувствительность пациентов к ЛС не описывается нормальным распределением и зависит от генетических и внешнесредовых факторов, при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы [2].

История фармакогенетики как самостоятельной науки тесно связана с развитием генетики и геномики человека, общей и клинической фармакологии. В ее становлении можно выделить несколько ***условных этапов*** [3]:

I этап – Предпосылки возникновения фармакогенетики (1880–1930-е годы).

II этап – Накопление фармакогенетических феноменов (1920-е – начало 1960-х годов) и становление фармакогенетики как фундаментальной науки (начало 1960-х – 1990-е годы).

III этап – Становление фармакогенетики как прикладной клинической науки, появление фармакогеномики (начало 2000-х годов) как нового шага в фармакогенетических исследованиях с использованием геномных методов.

Таблица 1
Этапы развития фармакогенетики

Год	Ученый	Событие	Источник
I этап			
1880-е	L. Guenot, W. Bateson, A. Garrod	Концепция роли наследственности в процессах химических превращений в организме	2
1902 – 1913	W. Bateson	Популяризация менделевской теории и введение термина «генетика»	5
1902 – 1909	A. Garrod	Развитие концепции «химической индивидуальности»	4
1908	A. Garrod	Первое представление концепции на Крунианской лекции (Croonian Lecture)	7
1909	A. Garrod	Опубликована работа «The inborn errors of metabolism» («Врожденные нарушения метаболизма»)	6
1914	A. Garrod	Доклад в Британской медицинской ассоциации о детоксицирующих ферментах	2
1931	A. Garrod	Опубликована работа «The inborn factors in disease» («Врожденные факторы заболевания»)	15
II этап			
1920 – 1930	A. Blakeslee	Описание неспособности некоторых индивидуумов определять запах красной и розовой вербены	2
1932	A. Fox	Описание феномена «вкусовой слепоты» на фенилтиокарбамид	16
1932	L. Snyder	Описание аутосомно-рецессивного менделевского типа наследования потери вкуса фенилтиокарбамида	17
Начало 1950-х	A. Alving	В ходе апробации противомалярийного препарата «Примахин» на солдатах американской армии обнаружено, что примахин вызывает гемолиз у части мужчин африканского происхождеиня	18
1952	S. Takahara	Описание семейного случая акаталаземии	19
1952	J. Bourne	Описание развития параличей (апноэ) при приеме сукцинилхолина (суксаметона)	20
1952	C. Clayman	Описание развития гемолитических кризов у 10% афро-американских солдат при применении средних доз примахина	21
1953	R. Bönicke; W. Reif; H.B. Hughes	Впервые обнаружен генетический дефект, нарушающий биотрансформацию ЛС (на примере изониазида при лечении туберкулеза)	22, 23
1956	P. Carson, A. Alving	Открытие наследственно обусловленного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах как причины гемолитических анемий при применении примахина	24

Год	Ученый	Событие	Источник
1957	W. Kalow	Предположение, что повышенная чувствительность к сукцинилхолину (суксаметону) обусловлена сниженной активностью псевдохолинэстеразы (бутирилхолинэстеразы)	8
1957	A. Motulsky	Первая обобщающая работа по генетическим основам нежелательных реакций (НР)	9
1957	F. Vogel	Введен термин «фармакогенетика»	10
1962	W. Kalow	Опубликована первая монография по фармакогенетике, освещающая генетическую предрасположенность к развитию НР	11
1967	–	Первая международная конференция по фармакогенетике	2
1992	W. Kalow	Опубликована первая энциклопедия о фармакогенетике лекарственного метаболизма	12
1960 – 1990-е	–	Описано около 100 примеров развития НР на ЛС, примеров низкой эффективности или резистентности в связи с генетическими особенностями некоторых пациентов. Разработка, попытки внедрения в клиническую практику фармакогенетических тестов (ФГТ)	13, 25, 26, 27
III этап			
1990-е – по настоящее время	–	Исследования частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам различных генов, ответственных за изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в различных этнических группах	7
Начало 2000-х	–	Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора ЛС и режимов дозирования	7
2000	National Institutes of Health (NIH), США	Национальный институт здоровья (NIH) создал исследовательскую сеть по фармакогеномике (Pharmacogenomic Research Network, PGRN)	28
2003	–	Завершение проекта «Геном человека»	29
2004	Food and Drug Administration (FDA), США	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило применение в клинической практике первого фармакогенетического чипа (AmpliChip P450) для психотропных препаратов	30
2005	FDA, США	FDA утвердило руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов	31
2005	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)	Совет международных организаций по научной медицине издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения ЛС»	32
2007	–	Проведён расширенный полногеномный ассоциативный анализ (Genome-Wide Associated Study, GWAS) пациентов, включавший 14000 человек, на основе которого были показаны достоверные связи между генетическими полиморфизмами и некоторыми заболеваниями. Данное исследование положило начало применению GWAS-анализов в медицине	33
2010	–	Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), многие из которых ранее описаны не были	34

Значимые исторические моменты становления фармакогенетики отражены в таблице 1.

I этап Первые предпосылки возникновения современной фармакогенетики относятся к 1900-м годам и связаны с именами L. Guenot, A. Garrod (автор концепции химической индивидуальности [4]) и W. Bateson, которые высказали предположение о роли наследственности в процессах химических превращений в организме [5]. A. Garrod первым установил, что у одних лиц ферменты, ответственные за детоксикацию чужеродных соединений (ЛС, пищевых продуктов и других чужеродных организму веществ), работают в рамках определенной нормы, а у других их активность может быть снижена или вовсе отсутствовать [6]. В его главном труде «The inborn factors in disease» («Врожденные факторы заболевания») есть пророческое для будущей науки высказывание: «Каждое эффективное ЛС становится ядом, если принято в больших дозах; в некоторых случаях и безвредная для большинства людей доза обладает токсическим эффектом, в то время как у других проявляется исключительная толерантность к тому же препарату [6, 7].

II этап Изучение концепции «химической индивидуальности» A. Garrod продолжалось в двух направлениях. Первое – исследование индивидуальных особенностей в виде неспособности некоторых индивидуумов различать вкусы и запахи. Второе, значение которого не сразу было признано, являло собой несколько примеров развития НР на фоне генетически обусловленных изменений ферментативной активности.

Появления фармакогенетики как науки наиболее тесно связано с именем W. Kalow, который впервые установил связь между НР ЛС и генетическим дефектом фермента, ответственного за его метаболизм [8]. В 1957 году A.G. Motulsky систематизировал знания, имеющиеся в области генетических основ НР, и впервые показал важность ключевых открытий в работе «Drug

reactions, enzymes, and biochemical genetics» («Лекарственные реакции, ферменты и биохимическая генетика») [9]. После этих научных обоснований признание появления «новой» дисциплины начало быстро распространяться.

Название «фармакогенетика» новой дисциплине дал Fr. Vogel в 1959 году, что означало «изучение клинически значимых наследственных особенностей ответа на лекарственные препараты» [10]. В 1962 году W. Kalow опубликовал первую монографию по фармакогенетике «Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs» («Фармакогенетика: наследственность и ответ на лекарственные препараты») [11]. И уже через 5 лет, в 1967 году, в Академии наук Нью-Йорка была проведена Первая международная конференция по фармакогенетике [7].

После описанных выше событий количество фармакогенетических исследований начало расти в геометрической прогрессии. Были описаны примеры НР при приеме ЛС или, наоборот, недостаточная эффективность препаратов и даже развитие резистентности у определенных пациентов. В этот период изучалась фармакогенетика механизмов, происходящих в организме человека, описывались феномены отдельных групп лекарств (мутации генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие ЛС; а также транспортеры и молекулы-мишени ЛС).

В 1992 году W. Kalow опубликовал результаты большой работы, суммировав собственные научные достижения и результаты многочисленных исследований зарубежных коллег, в энциклопедической монографии «Pharmacogenetics of Drug Metabolism» («Фармакогенетика лекарственного метаболизма») [12]. Эта работа обобщила все имевшиеся на тот момент данные по догеномной фармакогенетике человека.

III этап Начиная с 2000-х годов в мировой науке появился термин «фармакогеномика», в NIH США была создана исследовательская сеть по фармакогеномике (Pharmacogenomic Research Network). По мнению W. Kalow, именно совершенствование технических возможностей обуславливало активное внедрение фармакогеномики, так как после полной расшифровки ДНК (т.е. завершения проекта «Геном человека») стало возможным исследовать геном, а не единичный ген [13], что также было актуально в связи с уже возникавшими на тот момент трудностями при внедрении фармакогенетических исследований и тестов по генам-кандидатам в клиническую практику, так как большинство заболеваний носят мультифакториальный характер. С приходом геномной революции стало возможным изучать генетические вариации в беспрецедентных масштабах по всему геному без необходимости априорной гипотезы, что должно было привести к персональному назначению существующих лекарств [14]. Также, помимо обеспечения безопасности ЛС, предполагалось, что фармакогеномика будет решать вопросы определения новых мишеней (генов или белков), вовлеченных в патологический процесс, и соответственно создания инновационных ЛС и совершенствования фармакотерапии.

Сейчас фармакогенетика и фармакогеномика переживают очередной переломный момент и вполне возможно, что научный мир стоит на пороге нового этапа.

Так, уже в 2007 году, несмотря на внешний успех международного проекта HapMap (сокращение от англ. Haplotype Map — карта гаплотипа), данные которого сравниваются с однонуклеотидными вариантами (ОНВ; англ.: single nucleotide variant – SNV) людей с конкретными заболеваниями в поисках генетических сбоев, ученые понимали, что проект может в скором времени устареть, так как новые технологии позволят исследователям сравнивать гораздо больше типов вариаций, чем просто ОНВ, и у большего числа людей [35]. C.E. Kasper посвятил научный обзор геномным и протеомным методам и их применению в изучении потенциально уязвимых групп населения; в этой же работе он осветил исследования, в которых использовались эти методы: изучение проблем старения, этнических и расовых заболеваний, а также психических заболеваний [36]. Преимущества и ограничения различных геномных и протеомных подходов обсуждаются в отношении популяционной неоднородности и необходимости тщательного отбора образцов. A. Serretti обращал внимание на то, что, несмотря на полученные многообещающие результаты, методы сбора и анализа общегеномных данных и данных секвенирования всё еще находятся в процессе развития. По его мнению, будущие фармакогенетические тесты могут состоять из сотен или даже тысяч ОНВ по всему геному или конкретному патологическому пути, чтобы учесть сложные взаимодействия между вариантами в ряде генов [14]. Таким образом, сегодня ученый мир приходит к пониманию необходимости поиска новых подходов и решений или глобального пересмотра и совершенствования существующих, чтобы применить множественные имеющиеся результаты на практике.

Е.Д. Свердлов поднимает данные вопросы и всерьез призывает задуматься: быть или не быть системной биологии и персонализированной медицине? Постгеномная эпоха полна технологических достижений, особенно в области секвенирования, однако не оправдывает в полной мере возложенных на нее надежд. Е.Д. Свердлов говорит о тупиковости мультифакториальных

событий в фармакогенетике: «Сложные системы – это не многокомпонентные смеси, а системы, в которых в результате взаимодействия компонент возникают новые непредсказуемые свойства» [37].

Достижения фармакогенетики в психиатрии и неврологии

Первые исследования в области фармакогенетики в психиатрии и неврологии связаны с ацетилированием. С.Б. Середенин систематизировал исследования, связывающие фенотип ацетилирования с различными заболеваниями человека, и среди заболеваний психо-неврологической сферы были указаны: шизофрения, невротическая и эндогенная депрессия, невротическое фобическое тревожное состояние, синдром Дауна, болезнь Паркинсона (БП) [2].

Следующим значимым блоком фармакогенетических исследований в психиатрии и неврологии стало изучение полиморфизмов генов, кодирующих цитохромы Р450 печени. Наибольший интерес вызывает влияние мультиаллельного генетического полиморфизма на тип метаболизма (ультрабыстрый, быстрый, промежуточный, медленный) с участием фермента CYP2D6, задействованного в фармакокинетике большинства антипсихотиков (АП), антидепрессантов, противоэпилептических препаратов (ПЭП) и других групп психотропных и неврологических препаратов [38, 39, 40, 41, 42]. Приблизительно в конце 1990-х годов исследователи начали интересоваться влиянием генетических полиморфизмов и на фармакодинамику препаратов. Как известно, основной мишенью типичных АП являются рецепторы дофамина 2-го типа (D_2). Самые первые работы выявили, что наличие мутаций генов, кодирующих рецепторы дофамина, влияет на аффинность препарата к молекулам-мишеням и посредством этого существенно изменяет механизм действия [43, 44, 45].

По мере накопления данных о влиянии тех или иных генов-кандидатов на эффективность и безопасность ЛС были предприняты попытки стандартизации фармакогенетических тестов. Значимым этапом стало утверждение FDA руководства по внедрению фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [46], что послужило стандартом для разработки фармакогенетических алгоритмов. Наиболее известным алгоритмом подбора психотропных препаратов является тест-система AmpliChip P450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная в 2004 году группой учёных во главе с J.de Leon [30, 47, 48]. Но, несмотря на успешное применение на ранних этапах, в последнее время результаты тестирования при помощи AmpliChip P450 не считаются достаточными для прогнозирования эффективности препарата, что связано с отсутствием учёта влияния генетических факторов на фармакодинамику [49, 50]. Также в разное время предпринимались попытки внедрения в клиническую практику других алгоритмов, например: The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit [30], PhizioType [51], PGxPredict: Clozapine test [52], LGC clozapine response test [53], но данные тест-системы не были одобрены регулирующими инстанциями и не применялись в рутинной практике. В последнее время разрабатывается алгоритм GeneSight (подбор антидепрессантов и антипсихотиков) с удобным интерфейсом и на основании достаточной базы [54, 55, 56], который уже сейчас успешно примененяется в США, однако этот алгоритм не получает повсеместного распространения из-за трудностей при трансляции и использовании его на других этнических группах.

Наиболее распространенным подходом на сегодняшний день по-прежнему является фармакогенетическое тестирование ОНВ, но абсолютно чувствительных и специфичных маркеров пока не найдено. Технологии секвенирования позволяют проводить быстрый и относительно недорогой крупномасштабный геномный анализ, создавая беспрецедентные возможности для интеграции геномных данных в клиническую диагностику и лечение психоневрологических расстройств. Однако масштаб и сложность этих данных затрудняют их интерпретацию и требуют использования сложных биоинформационных алгоритмов. Так, результаты даже очень крупных исследований, включающих результаты GWAS-анализов, таких как STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), MARS (Munich Antidepressant Response Signature), CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression), становящихся всё более доступными в последние годы, противоречивы. Несмотря на многочисленные исследования, показывающие эффективность секвенирования при установлении молекулярных диагнозов, патогенные мутации, как правило, выявляются у менее чем половины всех пациентов с генетическими психоневрологическими расстройствами, что свидетельствует о значительных пробелах в понимании генома человека и о необходимости сосредоточить внимание на исследованиях по повышению точности генетических тестов, геномных анализов для их дальнейшего внедрения в клиническую практику [57].

В России также проводятся фармакогенетические исследования психо- и нейротропных препаратов. Достаточно много работ посвящено проблеме НР: антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные побочные эффекты (в основном на примере популяции пациентов, проживающих в Сибирском регионе) [58, 59]; вызванные ПЭП непсихотические психиатрические расстройства [60, 61]; тератогенез [62]; нарушения менструального цикла [63]; кожные аллергические реакции по типу синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) [64; 65; 66]; метаболические нарушения [67]; опиоид-индуцированные гипералгезия [68].

Подробно фармакогенетические исследования разных групп препаратов (АП, антидепрессантов, нормотимиков, ПЭП и др.) будут рассмотрены в соответствующих разделах.

Генотипирование с годами становится всё доступнее для клиницистов, что приведет в ближайшем будущем к увеличению количества и повышению качества проводимых в России фармакогенетических исследований психоневрологических препаратов. Многоцентровой подход особенно важен, если принимать во внимание территориально-этнические особенности нашей страны: только комплексные исследования позволят найти клинически значимые для различных этносов биомаркеры и внедрить их в практику на огромной территории нашей страны. Создание коллабораций, как показывает мировой опыт, способно повысить достоверность получаемых результатов, многократно увеличить выборку и в режиме реального времени установить наличие (отсутствие) межэтнических различий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г.* Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова // М.: Гэотар-Медиа, 2007. 248 с.

2. *Середенин С.Б*. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004. - 303 с.

3. *Тамразян А.А.* Фармакогенетика как наука // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум», 2018. Доступно по адресу: https://scienceforum.ru/2018/article/2018002244

4. *Garrod A.E*. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality // The Lancet. 1902; 160(4137): 1616–1620. doi:10.1016/s0140-6736(01)41972-6.

5. *Bateson W., Mendel G*. Mendel's principles of heredity: A defence // Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1902. - 385 p.

6. *Garrod A.E*. The inborn errors of metabolism // Oxford University Press, London, UK, 1909. - 403 p.

7. *Герасимова К.В., Сычев Д.А.* Клиническая фармакогенетика: исторический очерк // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. №3 (9). С. 87-94.

8. *Kalow W., Staron N*. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers // Canadian Journal of Biochemistry and Physiology. 1957; 35(1): 1305–1320. doi:10.1139/y57-148.

9. *Motulsky A.G*. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics // Journal of the American Medical Association. 1957; 165(7): 835-837. doi:10.1001/jama.1957.72980250010016.

10. *Vogel F.* Moderne Probleme der Humangenetic // Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1959; 12: 52–125. doi:10.1007/978-3-642-94744-5_2.

11. *Kalow W.* Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs // Journal of Pharmaceutical Sciences. W.B. Saunders, Philadelphia, PA: London. 1962; 52(2): 208. doi:10.1002/jps.2600520235.

12. *Kalow W*. Pharmacogenetics of Drug Metabolism // N.Y., Oxford, Seoul, Tokyo: Pergamon Press, 1992. - 621 p.

13. *Kalow W., Meyer U.A., Tyndale R*. Pharmacogenomics // N.Y.: Marcel Dekker, 2001. - 403 p.

14. *Corponi F., Fabbri C., Serretti A.* Pharmacogenetics in Psychiatry // Advances in Pharmacology. 2018; 83: 297-331. doi:10.1016/bs.apha.2018.03.003.

15. *Garrod A.E.* The inborn factors in disease // Oxford University Press, London, UK, 1931. - 160 p.

16. *Fox A.L*. The relationship between chemical constitution and taste // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1932; 18(1): 115-120. doi:10.1073/pnas.18.1.115.

17. *Snyder L.H*. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man // Ohio J. Sci. 1932; 32: 436–468.

18. *Hockwald R.S., Arnold J., Clayman C.B., Alving A.S*. Toxicity of primaquine in Negroes // Journal of the American Medical Association. 1952; 149(17): 1568-1570. doi:10.1001/jama.1952.72930340027010c.

19. *Takahara S.* Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases // The Lancet. 1952; 2(6745): 1101-1104. doi:10.1016/s0140-6736(52)90939-2.

20. *Bourne J.G.* Cyclopropane anaesthesia for dental extraction and other surgery in outpatients; review of 1000 cases // The Lancet. 1952; 260(6737): 705-708. doi:10.1016/s0140-6736(52)91320-2.

21. *Clayman C.B*. Toxicity of primaquine in Caucasians // Journal of the American Medical Association. 1952; 149: 1563–1568. doi:10.1001/jama.1952.72930340022010b.

22. *Bönicke R., Reif W.* Enzymatische Inaktivierung von Isonicotinsäure hydrazide im menschlichen und tierischen Organismus // Naunyn-Schmiedebergs Archiv For Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie. 1953; 220(4): 321–333. doi:10.1007/bf00246110.

23. *Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P., Schmidt L.H*. On the metabolic fate of isoniazid // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1953; 109(4): 444–452. PMID: 13109710.

24. *Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S*. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes // Science. 1956; 124(3220): 484–485. doi:10.1126/science.124.3220.484-a.

25. *Price-Evans D.A.* Genetic Factors in Drug Therapy. Clinical and Molecular Pharmacogenetics // Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1993. - 315 p.

26. *Evans W.E., McLeod H.L*. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects // New England Journal of Medicine. 2003; 348(6): 538–549. doi:10.1056/nejmra020526.

27. *Weber W.W*. Pharmacogenetics // Oxford University Press, London, UK, 1997. - 334 p.

28. *Pirmohamed M*. Pharmacogenetics: past, present and future // Drug Discovery Today. 2011; 16(19-20): 852-61. doi:10.1016/j.drudis.2011.08.006.

29. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // Nature. 2004; 431(7011): 931–945. doi:10.1038/nature03001.

30. *De Leon J*. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry // Expert Review of Molecular Diagnostics. 2006; 6(3): 277-286. doi:10.1586/14737159.6.3.277.

31. Guidance on Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Document issued on: June 19, 2007. URL: http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077862.htm

32. Pharmacogenetics towards improving treatment with medicines // Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS; 2005.

33. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // Nature. 2007; 447(7145): 661-678. doi:10.1038/nature05911.

34. The 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A., Hurles M.E., McVean G.A. A map of human genome variation from population-scale sequencing // Nature. 2010; 467(7319): 1061-1073. doi:10.1038/nature09534.

35. *Check E.* Time runs short for HapMap // Nature. 2007; 447(7142): 242-243. doi:10.1038/447242c.

36. *Kasper C.E*. Genomics and proteomics methodologies for vulnerable populations research // Annual Review of Nursing Research. 2007; 25(1): 191-217. doi:10.1891/0739-6686.25.1.191.

37. *Свердлов Е.Д*. Системная биология и персонализированная медицина: быть или не быть? // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014. №100 (5). С. 505-541.

38. *Mihara K., Suzuki A., Kondo T., Yasui N., Furukori H., Nagashima U. et al*. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1999; 65(3): 291-294. doi:10.1016/s0009-9236(99)70108-6.

39. *Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H*. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics // Psychiatric Genetics. 1999; 9(3): 145-148. doi:10.1097/00041444-199909000-00006.

40. *De Leon J., Barnhill J., Rogers T., Boyle J., Chou W.H., Wedlund P.J*. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital // American Journal of Psychiatry. 1998; 155(9):1278-1280. doi:10.1176/ajp.155.9.1278.

41. *Jerling M., Merle Y., Mentre F., Mallet A*. Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6-an evaluation with the nonparametric maximum likelihood method // British Journal of Clinical Pharmacology. 1994; 38(5): 453-462. doi:10.1111/j.1365-2125.1994.tb04382.x.

42. *Hamelin B.A., Dorson P.G., Pabis D., Still D., Bouchard R.H., Pourcher E., Rail J., Turgeon J., Crismon M.L*. CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients // Pharmacotherapy. 1999; 19(9): 1057-1063. doi:10.1592/phco.19.13.1057.31593.

43. *Cravchik A., Sibley D.R., Gejman P.V.* Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants // Pharmacogenetics. 1999; 9(1): 17-24. doi:10.1097/00008571-199902000-00003.

44. *Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A., Kerwin R.W*. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response // Pharmacogenetics. 1998; 8(6): 481-484. doi:10.1097/00008571-199812000-00004.

45. *Cravchik A., Gejman P.V.* Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities // Pharmacogenetics. 1999; 9(2): 199-206. PMID: 10376767.

46. *Savage D.R.* US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission // Nature Reviews Drug Discovery. 2003; 2(12): 937-938. doi:10.1038/nrd1274.

47. *De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Fairchild M., Koch W.H., Wedlund P.J.* The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation // Journal of Clinical Psychiatry. 2005; 66(1): 15-27. doi:10.4088/jcp.v66n0103.

48. *De Leon J., Armstrong S.C., Cozza K.L*. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19 // Psychosomatics. 2006; 47(1): 75-85. doi:10.1176/appi.psy.47.1.75.

49. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia // Methods in Molecular Biology. 2014; 1175: 557-587. doi:10.1007/978-1-4939-0956-8_14.

50. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Richter M.A*. The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2012; 16(8): 897-903. doi:10.1089/gtmb.2011.0327.

51. *Ruaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al*. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine – and risperidone-treated patients // Molecular Psychiatry. 2007; 12(5): 474-482. doi:10.1038/sj.mp.4001944.

52. *Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R*. XIII World Congress on Psychiatric Genetics 2005. Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2005; 138B(1): 1–147. doi:10.1002/ajmg.b.30233.

53. *Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M., Lesch K.P., Meyer J.F.W., Sham P., Collier D.A., Murray R.M., Kerwin R.W.* Pharmacogenetic prediction of clozapine response // The Lancet. 2000; 355(9215): 1615-1616. doi:10.1016/s0140-6736(00)02221-2.

54. *Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A.* Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression // Translational Psychiatry. 2013; 3(3): 242. doi:10.1038/tp.2013.2.

55. *Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D., Hall-Flavin D.K., Dechairo B.M., Winner J.G*. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // Pharmacogenomics Journal. 2015; 15(5), 443-451. doi:10.1038/tpj.2014.85.

56. *Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A., Allen J.D., Dechairo B.M*. A prospective, randomized, double-blind study

assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder // Discovery Medicine. 2013; 16(89): 219-227. PMID: 24229738.

57. *Rexach J., Lee H., Martinez-Agosto J.A., Nemeth A.H., Fogel B.L*. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology // Lancet Neurology. 2019; 18(5): 492-503. doi:10.1016/S1474-4422(19)30033-X.

58. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility // World Journal of Biological Psychiatry. 2015; 16(3): 200-205. doi:10.3109/15622975.2014.995222.

59. *Gareeva A.E., Zakirov D.F., Valinurov R.G., Khusnutdinova E.K*. Polymorphism of RGS2 gene: genetic markers of risk for schizophrenia and pharmacogenetic markers of typical neuroleptics efficiency // Molecular Biology (Mosk). 2013; 47(6): 934-941. doi:10.1134/s0026893313060046.

60. *Газенкампф К.А., Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Усольцева А.А.* Ассоциация полиморфизма генов серотониновых рецепторов с риском развития невротических расстройств // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств. 2018. с. 58-60. ISBN 978-5-905498-84-8.

61. *Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Шнайдер Н.А., Усольцева А.А., Винчевская Н.С*. Персонализированный подход в профилактике психиатрических нежелательных побочных реакций противоэпилептических препаратов (пилотное исследование) // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств. 2018. с. 74–76. ISBN 978-5-905498-84-8.

62. *Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Строцкая И.Г., Кичкайло А.С., Зобова С.Н*. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(1S): 89-96. doi:10.14412/2074-2711-2017-1s-89-96.

63. *Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А*. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты // Медицинская генетика. 2015. №10. С. 36-42.

64. *Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., Koyfman S., Salas-Humara C., Bazil C.W., Resor S.R., Hirsch L.J.* Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs // Neurology. 2007; 68(20): 1701–1709. doi:10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.

65. *Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., Roujeau J.-C., Flahault A., Kelly J.P. et al*. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis // Pediatrics. 2009; 123(2): 297-304. doi:10.1542/peds.2008-1923.

66. *Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Артюхов И.П., Дюжакова А.В., Насырова Р.Ф., Липатова Л.В., Бочанова Е.Н*. Баланс между эффективностью и безопасностью антиконвульсантов как основа реабилитации детей с юношеской миоклонической эпилепсией // Фарматека. 2018; 1_2018: 8-14. doi:10.18565/pharmateca.2018.1.8-14.

67. *Дроков А.П., Липатова Л.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф*. Фармакогенетические маркеры метаболических нарушений при лечении вальпроевой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 118(10): 82-89. doi:10.20333/2500136-2017-1-17-25.

68. *Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Петрова М.М.* Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза // Российский онкологический журнал. 2019. №23 (2). С. 107-112.

Глава 2.
ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОГЕНЕТИКУ

Геном человека. Базовое представление

Термин «геном» появился в 1920 году и первоначально был предложен немецким ученым Гансом Винклером для определения гаплоидного набора хромосом. В настоящее время этот термин широко используется для обозначения всего наследственного материала клетки. Таким образом, *геном* – это наследственный аппарат клетки, содержащий весь объем информации, необходимый для развития организма, его существования в определенных условиях среды, эволюции и передачи всех наследственных свойств в ряду поколений. Наука, изучающая молекулярную структуру и функции геномов живых организмов, получила название «геномика».

Первым шагом на пути к современным генетическим представлениям и терминам послужили основополагающие законы наследования, открытые во второй половине 19 века Грегором Менделем. Мендель предположил, что за формирование двух альтернативных проявлений одного признака организма ответственны два дискретных наследственных фактора. В гибридном организме один из этих факторов – доминантный – подавляет проявление другого фактора – рецессивного. Впоследствии постулированные Менделем наследственные факторы были названы генами, совокупность генов – *генотипом*, а совокупность признаков организма – *фенотипом*.

Но только более чем через 100 лет было сделано открытие, которое стало ключевым в развитии молекулярной генетики – расшифрована двуспиральная структура ДНК – как называют ее многие современные ученые «нить жизни».

Структура ДНК. Процесс аутореликации

Структура ДНК была предложена и научно обоснована в работе нобелевских лауреатов Джеймса Уотсона и Фрэнсиса Крика в 1953 году. Спираль состоит из 4 пар оснований (нуклеотидов): двух пуринов (аденин (A), гуанин (G)) и двух пиримидинов (тимин (T), цитозин (C)), связанных между собой через дезоксирибозу и остатки фосфорной кислоты в длинную нить. При формировании двойной спирали обе нити ДНК соединяются между собой посредством водородных связей между нуклеотидами, причем так, что аденин всегда соединен с тимином, а гуанин – с цитозином. Соотношение пуринов (аденина и гуанина) и пиримидинов (тимина и цитозина) в молекуле ДНК всегда одинаково и равно единице. Еще до появления модели двойной спирали ДНК на эту закономерность обратил внимание американский ученый Эрвин Чаргафф (так называемое «правило Чаргаффа»). В дальнейшем было доказано, что именно в чередовании пар оснований в молекуле ДНК и заложен генетический код для каждой из 20 аминокислот, из которых построены все белки организма. Этот генетический код трехбуквенный, то есть каждой аминокислоте соответствует свои три нуклеотида, свой триплет. Длина молекулы ДНК в каждой клетке человека составляет около 1,5-1,7 метров. Число нуклеотидов всей уникальной цепи равно приблизительно 3,3 миллиарда пар оснований (п.о.), по последним данным – $3{,}1647\times10^6$ п.о.

Каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК называется *процессом репликации ДНК*.

В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки. Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение. Репликация ДНК осуществляет сложный ферментативный комплекс, состоящий из 15–20 различных белков, называемых реплисомой.

Механизм репликации ДНК в клетках эукариот (в том числе и человека) носит полуконсервативный характер. Ранее существовали и две другие гипотезы: «консервативной» репликации – в результате репликации образуется одна молекула ДНК, состоящая только из родительских цепей, и одна, состоящая только из дочерних; «дисперсионной» репликации – все получившиеся в результате репликации молекулы ДНК состоят из цепей, одни участки которых вновь синтезированы, а другие взяты из родительской молекулы ДНК.

Репликация происходит в три этапа: инициации, элонгации цепи и терминации. Регуляция репликации осуществляется в основном на этапе инициации. Репликация может начинаться не с любого участка ДНК, а со строго определенного, называемого сайтом инициации репликации. У каждого гена таких сайтов может быть как всего один, так и много. В сайте инициации репликации формируется репликационная вилка – место непосредственной репликации ДНК, в ко-

тором цепи молекулы ДНК расходятся, и каждая из них становится матрицей, на которой синтезируется новая комплементарная цепь. В результате образуются две новые двуспиральные молекулы ДНК, идентичные родительской молекуле. В каждом сайте инициации может формироваться одна или две репликационные вилки в зависимости от того, является ли репликация одно- или двунаправленной. Более распространена двунаправленная репликация. Через некоторое время после начала репликации в электронный микроскоп можно наблюдать репликационный глазок – участок хромосомы, где ДНК уже реплицирована, окруженный более протяженными участками нереплицированной ДНК.

Суть репликации ДНК заключается в том, что специальный фермент разрывает слабые водородные связи, которые соединяют между собой нуклеотиды двух цепей. В результате цепи ДНК разъединяются, и из каждой цепи выступают свободные азотистые основания – «якоря» для посадки нуклеотидов вновь синтезируемой комплементарной цепи (образование вилки репликации). Особый фермент ДНК-полимераза начинает двигаться вдоль свободной цепи ДНК от 5`- к 3`-концу (лидирующая цепь), помогая присоединиться свободным нуклеотидам, постоянно синтезируемым в клетке, к 3`-концу вновь синтезируемой цепи ДНК. На второй нити ДНК (отстающая нить) новая ДНК образуется в виде небольших сегментов, состоящих из 1000 – 2000 нуклеотидов (фрагменты Оказаки).

Для начала репликации ДНК фрагментов этой нити требуется синтез коротких фрагментов рибонуклеиновой кислоты (РНК) как затравок, для чего используется особый фермент – РНК-полимераза (праймаза). Впоследствии праймеры РНК удаляются, а в образовавшиеся бреши встраивается ДНК с помощью ДНК полимеразы I. Таким образом, каждая цепь ДНК используется как матрица или шаблон для построения комплементарной цепи.

Ферменты (хеликаза, топоизомераза) и ДНК-связывающие белки расплетают ДНК, удерживают матрицу в разведенном состоянии и вращают молекулу ДНК. Правильность репликации обеспечивается точным соответствием комплементарных пар оснований и активностью ДНК-полимеразы, способной распознать и исправить ошибку. Репликация у эукариот осуществляется несколькими разными ДНК-полимеразами. ДНК-полимераза α действует на запаздывающей цепи для удаления РНК-праймеров и дорепликации очищенных мест ДНК. ДНК-полимераза δ – основной фермент репликации ДНК эукариот, осуществляющий синтез ведущей цепи ДНК и фрагментов Оказаки при синтезе запаздывающей цепи. Далее происходит закручивание синтезированных молекул по принципу суперспирализации и дальнейшей компактизации.

Подводя итог, можно сказать, что основными характеристиками процесса репликации ДНК в клетках эукариот являются: матричность, полуконсервативность, полунепрерывность и специфичность места начала репликации (сайта инициации).

Ген. Транскрипция и трансляция. Посттрансляционные модификации

Фрагменты нити ДНК и являются тем, что называется генами, то есть кодирующими участками генома, определяющими структуру пептидных цепей, образующих все белки организма. Совокупность всех генов составляет геном – полный набор генетической информации, которым обладает организм. Каждая клетка любого организма содержит набор генетической информации, реализация которой в природе подчиняется центральной догме молекулярной биологии: информация передается от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении. Правило было сформулировано Френсисом Криком в 1958 году. Переход генетической информации от ДНК к РНК и от РНК к белку является универсальным для всех без исключения клеточных организмов, и лежит в основе биосинтеза макромолекул. Процесс перехода от ДНК к РНК называется *транскрипцией*, а процесс перехода от РНК к белку – *трансляцией*.

Вряд ли какое-либо другое понятие генетики вызывало такие дискуссии и столь часто подвергалось сомнениям и проверкам, как понятие «ген». Термин был предложен в 1909 году швейцарским ученым В. Иогансеном для определения элементарной материальной единицы (фактора) наследственности. В 1950-е годы после известных работ американских генетиков микроорганизмов Бидла и Татума понятием «ген» стали обозначать фрагмент ДНК, ответственный за синтез одного белка («один ген – один белок»), в настоящее время доказана неверность такого определения. В дальнейшем уточнили – один ген – одна полипептидная цепь. Вскоре, однако, была обнаружена «прерывистость» гена. Оказалось, что у всех эукариот, включая человека, в отличие от вирусов, бактерий и даже от ДНК митохондрий, гены в хромосоме представляют собой чередование смысловых (экзоны) и бессмысленных (некодирующих) участков ДНК (интроны).

Первичный продукт транскрипции (гетерогенная РНК), как оказалось, также включает в себя кодирующие и бессмысленные участки,

то есть имеет прерывистую экзонно-интронную структуру. После транскрипции этот первичный РНК-продукт подвергается сплайсингу (процессу вырезания из первичного транскрипта бессмысленных некодирующихинтронных последовательностей ДНК) и сшиванию между собой смысловых фрагментов – экзонов. Возникающий вторичный экзонный продукт транскрипции получил название информационной РНК (иРНК). Именно он поступает из ядра в цитоплазму, где и обеспечивает синтез соответствующего белка.

В настоящее время понятие «ген» еще более усложнено: для большинства генов обнаружено явление альтернативного сплайсинга, когда из одного РНК-транскрипта образуется не один, а несколько разных по длине вторичных иРНК-транскриптов. Соответственно, синтезированные с них белки (полипептиды) также будут различными. Таким образом, одна и та же ДНК-последовательность может кодировать не один, а несколько разных белковых продуктов. Известно, что человек и другие млекопитающие, геномы которых уже секвенированы, имеют почти одинаковое число генов (около 20-25 тысяч). Но реальное число белков в организме человека почти в 10 раз большее, чем число генов, то есть 200-250 тысяч, и доказано, что это обеспечивается процессами сплайсинга и посттрансляционными модификациями.

Посттрансляционные модификации – процессы регуляции на уровне белка, заключающиеся в ковалентной модификации белков, транслированных с РНК. Они играют ключевую роль в гетерогенности белков, в исключении идентичных белков, их деградации, тканеспецифичности, регуляции активности. Например, посттрансляционные модификации, осуществляемые на N-конце полипептидной цепи, способствуют транспорту белков через биологические мембраны. Известный транскрипционный фактор p53, выполняющий роль опухолевого супрессора и принимающий участие в регуляции клеточного цикла, подвергается нескольким посттрансляционным модификациям, а именно – фосфорилированию, ацетилированию и гликозилированию. Данные посттрансляционные модификации помогают белку p53 увеличить количество участков связывания с ДНК.

Таким образом, посттрансляционные модификации необходимы для изменения конформации, клеточной локализации, активности ферментов и транскрипционных факторов, регуляции белок-белковых взаимодействий и контроля продолжительности «жизни» белков. Посттрансляционные модификации белков могут осуществляться несколькими способами. На сегодняшний день известно более 100 посттрансляционных модификаций. Наиболее распространенными и изученными являются:

гликозилирование – присоединение дополнительного углеводного фрагмента обычно к аспарагину, гидкоксилизину, серину или треонину;

ацетилирование – добавление дополнительной ацетильной группы к N-концу полипептидной цепи;

метилирование – присоединение дополнительной метильной группы к лизину или аргинину;

фосфорилирование – присоединение дополнительной фосфатной группы обычно на серин, трионин или тирозин.

Каждый тип посттрансляционных модификаций осуществляется специальными ферментами: известно 500 протеинкиназ (фосфорилирование), 150 фосфотаз, небольшое количество гистоновых ацетилаз (ацетилирование) и деацетилаз (деацетилирование).

Одной из самых распространенных посттрансляционных модификаций белков является фосфорилирование. Фосфорилирование важно для рецепторов, осуществляющих передачу сигнала извне клетки в цитоплазму и ядро. Интересно, что белки могут подвергаться нескольким посттрансляционным модификациям одновременно, и в этом случае одна посттрансляционная модификация может как усиливать, так и ослаблять эффект другой модификации.

Ситуация с определением гена усугубляется еще и тем, что обнаружены гены, находящиеся внутри (в интронах) другого гена – «ген в гене». Так, смысловой ген неизвестной функции найден внутри интрона 23 гена фактора VII свертывания крови. Если добавить к этому, что ген как функциональная единица наследственности несет разные регуляторные элементы в непосредственной близости от начала транскрипции (обычно на 5` конце ДНК-цепи), внутри транскрибируемого участка ДНК или расположение далеко вне самого гена, становится понятным, как трудно дать исчерпывающее определение гена на современном этапе. Наконец, в последние годы наряду с обычными структурными генами в геноме человека выявлено еще около 6000 транскрибируемых локусов. Являются ли они генами и какова их функция – пока не известно.

В настоящее время в зависимости от поставленной задачи используют несколько определений понятия «ген». Так, в классической генетике его принято определять как картируемый на хромосоме локус, ответственный за тот или иной фенотипический признак. В молекулярной биологии ген рассматривают как ассоциированный

с регуляторными последовательностями фрагмент ДНК, соответствующий определенной единице транскрипции. В программе «Геном человека» за ген принимали единицу транскрипции, которая может быть транслирована в одну или несколько аминокислотных последовательностей. Это определение дано гену как единице подсчета (countinggene) в ходе выполнения программы. Вместе с тем, как признают многие исследователи, задача идентификации генов даже при наличии известной последовательности ДНК клетки все еще остается достаточно сложной. Проблема подсчета числа генов осложняется и тем, что наряду с работающими структурными генами в геноме присутствует и значительное число (более 19000) так называемых псевдогенов, представляющих собой измененные копии нормальных генов, которые, однако, не способны функционировать вследствие утраты или повреждения жизненно важных элементов.

В настоящее время выделяют, по крайней мере, три основные группы генов: РНК-кодирующие гены, «структурные» гены – геномные гены, кодирующие структурные белки и митохондриальные гены.

Понятие генотипа

Варианты наследственных факторов или альтернативные состояния генов называются аллелями.

Генотип может быть гомозиготным при наличии двух аллелей одинакового типа или гетерозиготным, если аллели разные. Аллели влияют на характер развития признаков, что служит основой для фенотипической изменчивости. Если эта изменчивость не выходит за пределы нормы, то соответствующие аллели называют нормальными или аллелями дикого типа.

Нормальные аллели обычно имеют широкое распространение. Однако их частоты в разных популяциях могут существенно различаться, те аллели, частоты которых в популяции превышают определенный уровень, например 1%, называются полиморфными аллелями или генетическими вариантами. Аллели, приводящие к патологическому развитию признака, называют минорными аллелями. Сочетание нормальных и минорных аллелей различных генов определяют индивидуальную наследственную конституцию каждого организма.

Под мутациями в широком смысле слова понимают любые изменения в структуре ДНК, затрагивающие геном, отдельные хромосомы или гены (любое изменение в нуклеотидной последовательности ДНК, независимо от локализации и влияния на жизнеспособность).

Исследования структуры генома

Получение точных данных о структуре генома, то есть о первичной последовательности нуклеотидов, количестве генов у человека и их организации в хромосомах, - эти вопросы давно привлекали и продолжают привлекать внимание ученых – молекулярных биологов.

Уже в 1986 году Министерством энергетики США были выделены крупные средства на изучение генома человека. У истоков этих исследований стоял известный биофизик Чарльз Контор. В 1990 году активным инициатором и пропагандистом программы «Геном человека» стал знаменитый Джеймс Уотсон, а главным распорядителем финансов – NIH (США), в составе которого в 1995 году появился Национальный институт исследования генома человека, который возглавил Фрэнсис Коллинз. В этом же году он стал и руководителем международной программы «Геном человека», к которой присоединились ведущие молекулярные лаборатории Великобритании, Франции, Германии, Японии и России. Решающая роль в становлении и развитии одноименной отечественной подпрограммы принадлежит выдающемуся ученому академику А.А. Баеву.

Основной задачей программы «Геном человека», сформулированной Ч. Контором, было создание генетической, физической и сиквенсной карт. При этом под сиквенсом (sequence) понималось расшифровка точной первичной последовательности нуклеотидов всей гигантской (1,5-1,7 м) молекулы ДНК. С этой целью были разработаны специальные методы секвенирования ДНК. Первоначально программа была запланирована на 15 лет. Ее стоимость оценивалась в 3 млрд долларов: цена одного шага, то есть установление положения одного нуклеотида в цепи ДНК, составляла тогда 1 доллар. Однако серьезные технические и методические усовершенствования позволили автоматизировать процесс секвенирования, сделать его более эффективным, быстрым и экономичным. В результате уже в июне 2000 года было объявлено о завершении первого этапа программы – создании «чернового варианта» генома человека. Уместно отметить, что честь этого эпохального достижения мировой науки, наряду с международной командой, которая включала в себя около 1100 ученых разных стран из 160 научных центров, принадлежит и частной фирме Celera Genomics, преобразованной в 1998 году в Институт геномных исследований (TIGR) под руководством известного американского ученого Крейга Вентера. «Черновой вариант» расшифровки генома человека был опубликован этими центрами в февральских номерах ведущих научных журналов «Nature» (Feb

15, 2001) и «Science» (Feb.16, 2001). Они во многом совпадают, хотя и имеются небольшие отличия [1]. Приведенные в них результаты находятся в открытом доступе: www.ornl.gov/hgmis/project/journals/journals.html.

Полностью секвенирование генома человека было завершено к апрелю 2003 года – к 50-летнему юбилею открытия двойной спирали Дж. Уотсоном и Фр. Криком.

Понятие генетического полиморфизма

Наиболее точное определение генетического полиморфизма приводит в своей книге В.С. Баранов, определяя вариабельность генома, как «генетическую изменчивость, ограниченную одним видом (Homosapiens в нашем случае)» [2]. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. Тот и другой виды генетического полиморфизма встречаются как в смысловых (белок-кодирующих), так и во внегенных последовательностях молекулы ДНК.

В основе большинства генетических изменений, приводящих к изменению функциональности гена, лежат точечные нуклеотидные изменения в ДНК – ОНВ [3]. ОНВ является наиболее востребованным типом генетических полиморфизмов, анализ которых представляет существенный практический интерес. По сравнению с другими типами вариабельности, такими как микросателлитные повторы, делеции или инсерции точечные нуклеотидные замены наиболее широко представлены в геноме. При этом, не смотря на минимальное изменение структуры ДНК они могут приводить к существенным изменениям свойств кодируемых генами пептидов/белков.

Все особи одного вида имеют схожий геном, но при этом обладают различными внешними признаками (фенотипом), причем различия заметны уже с момента рождения. В среднем однонуклеотидные различия между геномами двух людей обнаруживаются в количестве 1 на 1000 оснований, при этом во всем человеческом геноме приблизительно 3 миллиарда пар нуклеотидов. Каждый полиморфный вариант обладает минорным и мажорным состояниями (причем они могут быть как заменами, так и вставками/делециями), а также может обладать и промежуточными состояниями [4, 5].

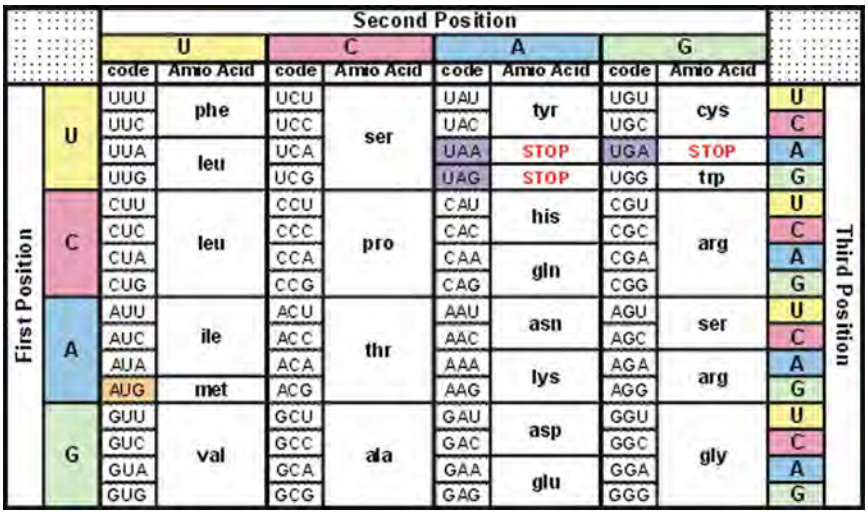
Было показано, что ОНВ влияют не только на фенотип, но и на устойчивость организмов к различным заболеваниям и внешним воздействиям, на скорость синтеза и распада различных веществ в организме, действие ЛС. Сейчас известно более 187 миллионов вариаций генома человека (согласно dbSNP – базы данных по нуклеотидным вариациям). Те полиморфные варианты, каждая из аллелей которых встречается более чем у 0,01% человечества, были пронумерованы с использованием индекса rs [6].

Минимальность структурных изменений, которую обуславливают нуклеотидные вариации диктуют необходимость использования особо точных методов, которые позволяют регистрировать такие изменения. С другой стороны, информативность такого (базирующегося на ОНВ) анализа будет высока только при использовании высокопроизводительных технологий анализа, позволяющих анализировать в приемлемый срок тысячи полиморфных вариантов. На сегодняшний день широко используются несколько подходов, которые в зависимости от поставленной задачи позволяют точно осуществить генетический анализ. Это и традиционно использующийся метод анализа длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ), минисеквенирование ДНК. А также более современные и высокопроизводительные подходы, такие как масс-спектрометрическое минисеквенирование, полногеномное секвенирование, секвенирование экзомов и генотипирование на высокоплотных чипах.

Влияние генотипа на фенотип

Одним из интересных моментов в исследовании ОНВ является изучение механизмов влияния замещенного нуклеотида на транскрипцию и трансляцию. Известно, что аминокислоты, образующие белок, кодируются в ДНК тремя последовательными нуклеотидами, кроме того, существуют еще специальные «старт» и «стоп» последовательности (рис. 1), которые регулируют процесс трансляции. Каждую такую замену можно отнести к участку, находящемуся в гене или к межгенному пространстве [7, 8].

Влияние ОНВ относят к различным типам: химическое взаимодействие с окружением, влияние на трансляцию и транскрипцию, и так далее. Взаимодействие с окружением не несет в себе какой-либо генетической информации, но меняет пространственное расположение ДНК, за счет взаимодействия с другой частью цепи или способствует присоединению различных сторонних компонентов (метилирование, фосфорилирование и прочее). Но такие изменения зачастую менее выражаются в фенотипе, чем непосредственное влияние на трансляцию. Известны случаи таких ОНВ, которые меняют



First Position	Second Position: U		Second Position: C		Second Position: A		Second Position: G		Third Position
	code	Amio Acid	code	Amio Acid	code	Amio Acid	code	Amio Acid	
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leu	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	A
	UUG		UCG		UAG	STOP	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	gln	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Рис. 1. Триплеты нуклеотидов и кодируемые ими белки

кодон одной аминокислоты в гене на другой, а также и на стоп/старт кодоны. В итоге при трансляции белок укорачивается (удлиняется) или возникает замена одной аминокислоты на другую. По всему миру ведется поиск механизмов непосредственного влияния полиморфных вариантов для каждого из известных ОНВ. Например, в одном из исследований, проведенном в 2009 году было найдено, что полиморфный вариант в +331 позиции гена PR приводит к замене аминокислоты в белке РМН, что существенно повышает риск возникновения рака молочной железы у женщин [9]. Не стоит забывать, что в человеческом геноме в норме присутствуют две копии одного отрезка генома (парность хромосом), поэтому наличие одной минорной аллели (гетерозигота) редко приводит к ранней смерти организма, с другой стороны, множество особей с гомозиготой ряда минорных аллелей не выживают. Обнаружение такого пути взаимодействия для полиморфных вариантов, открытых статистическими методами (GWAS), является одним из самых достоверных способов подтверждения полученных результатов.

Для удобства обработки данных, полученных в экспериментах, биоинформатиками написано множество различных программ. На данный момент не существует какого-либо общего интерфейса, способного по генотипу человека выдавать всю имеющуюся информацию о предрасположенности к заболеваниям и других изменениях, которые могут проявиться у данного индивида.

Перечислим общедоступные референсные базы данных по клинически значимым генетическим вариациям.

База данных OMIM

OnlineMendelianInheritanceinMan (http://omim.org/) – объединенный всемирный проект по хранению информации о заболеваниях, наследуемых по законам Менделя. Он содержит информацию о генетических вариациях, которые когда-либо вызвали то или иное заболевание. Существенной трудностью является отсутствие какой-либо информации о вероятности повторения заболевания у другого лица, имеющего эту же генетическую вариацию, для более, чем половины записей в базе. Также существует и техническая трудность обработки – база каталогизирована по генам, а не по генетическим вариациям.

В этой базе данных содержится информация о более чем 15 тысяч генетический вариаций. Их можно разделить на следующие основные группы:

1) Генетические вариации, гарантированно вызывающие заболевания.

2) Генетические вариации, с отношением шансов (odds ratio, OR) > 5. Вероятность возникновения заболевания при их наличии высокая.

3) Генетические вариации, единожды вызвавшие то или иное заболевание, но для которых не ясно, может ли это повториться.

База данных SNPedia

SNPedia (http://snpedia.com/) – свободная база данных, сделанная на основе Wikipedia, которая позволяет различным исследовательским группам добавлять информацию о влиянии полиморфных вариантов на возникновение заболевания. После добавления новой информации сотрудники SNPedia оценивают качество данной информации и указывают «magnitude» – субъективную достоверность связи полиморфных вариантов и болезни. Записи, имеющие

наибольшую достоверность обычно имеют множество подтверждений от различных исследовательских групп. В базе хранится порядка 8000 полиморфных вариантов, но в большинстве своем они просто пересекаются с предыдущими базами. Их можно отнести к следующим группам:

1) Полиморфные варианты, с OR>5. Вероятность возникновения заболевания при их наличии высокая;

2) Полиморфные варианты, с OR<5. Вероятность возникновения заболевания при их наличии низкая, также они могут содержать в себе и протективный аллель;

3) Полиморфные варианты, содержащие в записи о себе информацию о риске, но не имеющие статистических записей, позволяющих привести абсолютные риски к относительным;

4) Полиморфные варианты, о которых известно лишь качественное влияние на признак без каких-либо количественных значений.

База данных LOVD

LeidenOpenVariationDatabase (http://www.lovd.nl/2.0/index_list.php) – свободное программное обеспечение (ПО), позволяющее удобно хранить и предоставлять искателям информацию о генетических вариациях, которые вызывают то или иное заболевание. Каждая исследовательская группа, занимающаяся определенной патологией, может установить это ПО и разместить в нем обнаруженные генетические вариации. На данный момент существует порядка 40 различных отдельных проектов на основе LOVD, содержащих более 20 тысяч записей о генетических вариациях.

Ключевые фармакогенетические понятия
Фармакогенетика как наука

В современной медицине обсуждаются такие понятия как персонализированная и предиктивная медицина, в основе которой лежит индивидуальный подход к лечению или проведению профилактических мероприятий с учетом природы выявленного молекулярного дефекта (носительства предрасполагающих аллельных вариантов генов) до начала проявления симптомов заболевания, с целью повышения эффективности терапии, или предотвращения развития патологии. Помимо предрасположенности к заболеваниям, генетически детерминированными являются и различные метаболические функции организма. Генетические вариации могут оказывать влияние на скорость синтеза и распада различных веществ в организме, действие фармпрепаратов, усваиваемость ряда пищевых компонентов.

Использование современных диагностических технологий дает возможность выявлять метаболические особенности организма человека на молекулярных уровнях или определять индивидуальную, генетически детерминированную предрасположенность человека к заболеванию или к определенным метаболическим особенностям.

Существенный прогресс в молекулярной генетике человека, достигнутый в последние десятилетия прошедшего века, позволил по-новому оценить ее возможности с точки зрения практической медицины. Во многом этот прогресс обусловлен успешным выполнением одной из основных задач международной программы «Геном человека», описанной ранее. Одним из результатов реализации программы «Геном человека» является колоссальная по своему объему информация о структуре и свойствах групп генов, их полиморфных вариантов и их роли в тех или иных патогенетических механизмах. Несмотря на сложность в расшифровке и интерпретации этих данных, в настоящий момент достигнуто понимание многих процессов, лежащих в основе патогенеза мультифакториальных заболеваний: сердечно-сосудистых патологий, онкологических, нейродегенеративных, психических расстройств.

Одним из итогов изучения генома человека является появление и быстрое развитие качественно нового раздела медицинской науки – молекулярной медицины, основанной на определении панели генетических маркеров – точечных ОНВ, индивидуальных для каждого человека и отражающих его индивидуальные особенности.

Одно из быстро развивающихся направлений молекулярной медицины – это фармакогенетика – анализ причин и особенностей низкой или, наоборот, повышенной чувствительности индивидов или отдельных популяций (этносов) к действию различных ЛС или химических веществ.

Фармакогенетика объединила в себе две клинические дисциплины: фармакологию и генетику, изучающие следующие основные аспекты:

1. Генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения ЛС у пациентов);

2. Особенности фармакологического ответа на ЛС у пациентов с наследственными (как правило, моногенными) заболеваниями.

Фармакогенетика – это изучение структурных изменений ДНК и их влияния на метаболизм, эффективность и переносимость ЛС. Генетический материал пациента, зашифрованный в ДНК, остается стабильным и не изменяется со временем и возрастом. Фармакогенетика, в пре-

валирующем большинстве случаев, основывается на вариантах генов, кодирующих изоферменты семейства цитохрома Р450. Индивидуальный ответ пациента на фармакотерапию зависит от способности каждого человека усваивать ЛС, определяемой его генетическим статусом.

От фармакогенетики необходимо отличать понятие *фармакогеномика*. Термин «фармакогеномика» изначально был введен в оборот при разработке новых ЛС на основе знаний, полученных в ходе геномных исследований. Хотя термины «фармакогенетика» и «фармакогеномика» часто используют взаимозаменяемо, в настоящее время под фармакогеномикой понимается влияние «экспрессируемого генома» на развитие индивидуального фармакологического ответа, то есть функционального ответа генов, который может изменяться или зависеть от факторов (например, окружающей среды). Фармакогеномика включает в себя такие характеристики как протеомика, метаболомика и транскриптомика.

Следовательно, фармакогенетика имеет дело с отдельными генами и их структурой, тогда как фармакогеномика изучает функцию генов под влиянием окружающих факторов, оба понятия взаимосвязаны и играют огромную роль в метаболизме ЛС. FDA и NIH США определили фармакогенетику и фармакогеномику как ключевые инструменты для разработки, тестирования новых ЛС и прогноза фармакотерапии [10, 11]. Чтобы охватить два данных термина в англоязычной литературе часто используется аббревиатура PGx, определяемая как «индивидуальное назначение фармакотерапии на основе подбора оптимального ЛС или корректировки дозы препарата на основе прямой (генотипирование) или косвенной (фенотипирование) оценки генетического статуса пациента, определяющего ответ на ЛС» [12].

Совсем недавно появилась новая область «фармакоэпигеномика», являющаяся субдоменом «фармакогеномики», которая фокусируется на роли эпигенома в ответе пациента на фармакотерапию [5].

К концу 1980-х годов было выявлено более 100 примеров фармакогенетических ответов у человека: гиперреакции на фармпрепараты, отсутствие ожидаемой лекарственной эффективности или новые эффекты ЛС [11].

Генетический полиморфизм в аспекте фармакогенетики

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой ОНВ в генах, кодирующих белки, участвующие в фармакокинетике и / или фармакодинамике (или возможно других последствиях действия) ЛС, они могут быть представлены:

— заменой одного нуклеотида на другой;

— вставкой одного нуклеотида;

— делецией («выпадением») одного нуклеотида.

Результатом существования таких ОНВ у пациентов является:

— изменение (повышение / снижение) активности белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряженных белков и т.д.), если имеет место полиморфный вариант в структурной части гена, кодирующей аминокислотную последовательность белка;

— изменение количества (повышение / снижение) белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряженных белков и т.д.), если имеет место полиморфный вариант в регуляторной части гена, не кодирующий аминокислотную последовательность белка, но выполняющий регуляторную функцию по отношению к работе самого гена (обеспечение процесса транскрипции).

Именно существование ОНВ в том или ином гене, передаваемых из поколения в поколения, могут определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ:

— развитие НР;

— резистентность (низкая эффективность или вообще ее отсутствие) при применении ЛС.

Приведем пример обозначения ОНВ в литературе в соответствии с общепринятой номенклатурой (рис. 2). Аллельные варианты ферментов, метаболизирующих ЛС, часто упоминают с использованием номенклатуры звездочка «*». *CYP2C19*2* – это ОНВ гена, кодирующего изофермент цитохрома Р450 2С19 (CYP2C19), который представляет замену гуанилового (G) нуклеотида на адениловый (А) в нуклеотидной последовательности ДНК гена в положении 681 (поэтому иначе в литературе этот ОНВ обозначается *G681A* гена *CYP2C19*). При этом гены и ОНВ принято обозначать курсивом, а название белков (т.е. «продуктов» этих генов) – без курсива. ОНВ почти всегда идентифицируют по уникальному референсу ОНВ «rs» идентификатору в каталоге Базы данных Однонуклеотидных Полиморфизмов (database of Single Nucleotide Polymorphism, dbSNP), обозначаемому по их положению в целом геноме человека, Национального центра Биотехнологической информации (NCBI), в данном примере - rs4244285. Аллели или «*» варианты для ферментов, метаболизирующих ЛС, представляют комбинации ко-сегрегации ОНВ (гаплотипы), которые вместе определяют функциональный статус одной унаследованной копии гена, кодирующей фермент. Для генетического определения «фармакокинетического» статуса (скорости биотрансформации ЛС) пациента используют комбинацию аллелей, называемую диплотипом.

Рис. 2. Аббревиатура для генетического варианта цитохрома P4502C19 – фермента, участвующего в метаболизме ЛС (адаптировано по Bishop J.R., 2018)

Носительство данного ОНВ у пациента приводит к тому, что синтезируется фермент CYP2C19, который обладает низкой активностью. Следовательно, метаболизм ЛС-субстратов CYP2C19 (вальпроат, карбамазепин, топирамат, фенитоин, окскарбазепин, диазепам, фенобарбитал, примидон) у этой категории пациентов будет замедлен, а концентрации ЛС в плазме крови (ПК) более высокими по сравнению с пациентами, не несущими данный ОНВ, что сопряжено с высоким риском развития НР.

ОНВ могут существовать у пациентов в следующих видах:

— Мажорный генотип (когда замены нуклеотида не происходит), который в данном примере обозначается *CYP2C9*1/*1*. У этой категории пациентов активность CYP2C19 не изменена.

— Гетерозиготного носительства ОНВ – *CYP2C9*1/*2*. У этой категории пациентов активность CYP2C19 снижена.

— Гомозиготного носительства ОНВ – *CYP2C9*2/*2*. У этой категории пациентов активность CYP2C19 снижена значительно или вообще не выявляется.

Гены, изучаемые в ходе фармакогенетических исследований, можно классифицировать на основе различий ответа пациента на фармакотерапию (эффективность и риск развития НР) (Табл. 1) [11]:

(1) Варианты «фармакокинетических» генов, кодирующие белки, участвующие в метаболизме ЛС (drug metabolizing enzymes; DME):

— ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций);

— транспортеры ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения, которые влияют на:

— *биодоступность*: абсорбцию, метаболизм и экскрецию (в случае антипсихотических препаратов – доля препарата, которая достигает системной циркуляции и способна к действию на его мишени в мозгу);

— *биоактивность* (DME приводят к генерации активных метаболитов исходного ЛС, которые могут иметь токсический или терапевтический эффект);

— *клиренс препарата* (способность организма к выведению препарата (показатель скорости)).

Таблица 1

Фармакогенетические (PGx) варианты, определяющие ответ пациента на ЛС (адаптировано по Campion & Dowell, 2019)

Класс PGx вариантов	Описание кодируемых белков	Пример	Влияние	Пример ЛС и ассоциированного с ним PGx варианта	Потенциальное клиническое приложение
Фармако-кинетические	Ферменты, метаболизирующие ЛС	Фермент Цитохром P450 (CYP), транспортер ЛС	Изменение концентрации активного препарата в ПК и его биодоступности	CYP2C9 и варфарин CYP2D6 и кодеин CYP2B6 и пропофол	Изменение дозы или замена на ЛС с альтернативным путем метаболизма
Фармако-динамические	Предполагаемая «мишень» действия препарата	Рецепторы клеток, внутриклеточные ферменты	Изменение аффинитета ЛС	VKORG1 и варфарин	Изменение дозы или замена на ЛС с альтернативной «мишенью» действия

Класс PGx вариантов	Описание кодируемых белков	Пример	Влияние	Пример ЛС и ассоциированного с ним PGx варианта	Потенциальное клиническое приложение
Вторичные посредники (мессенджеры)	Биомолекулы, участвующие в последующих реакциях, инициируемых ЛС	Сигнальные молекулы, транскрипционные факторы	Изменение активности сигнального пути, запускаемого ЛС	LDLR и статины	Изменение дозы или замена на ЛС с альтернативным механизмом действия
Нецелевое действие (Off-target)	Белки, напрямую не участвующие в действии ЛС	Антигенные комплексы системы главного комплекса гистосовместимости (Humar leukocyte antigen (HLA)	Генерация побочного иммунного или другого ответа на ЛС или его метаболит	HLA-B и абакавир	Изменение дозы или замена на ЛС с другой химической структурой

(2) Варианты «фармакодинамических» генов, кодирующие предполагаемую «мишень» ЛС:

— молекулы-мишени для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.). Их функциональное состояние влияет на аффинитет препарата и эффективность сигналинговой индукции.

(3) Варианты генов «вторичных посредников», ассоциированные с изменением активности каскада реакций, инициируемых препаратом:

— белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующими в патогенетических путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу и т.д.).

(4) Варианты генов «нецелевого действия» препарата.

Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие НР и / или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента *фармакогенетического тестирования* (ФГТ). Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов по ОНВ (*генотипирование пациентов*), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах. В настоящее время все чаще используются методы, позволяющие выявлять одномоментно несколько тысяч различных ОНВ (т.н. ДНК-чипы), а в будущем будет возможно идентифицировать вообще все ОНВ генома человека (полногеномный анализ методом секвенирования ДНК). При этом в качестве источника ДНК (т.е. генетического материала) для ПЦР или секвенирования используется или кровь больного или соскоб буккального эпителия или даже слюна. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты ФГТ представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному ОНВ. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты ФГТ – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента (рис. 3).

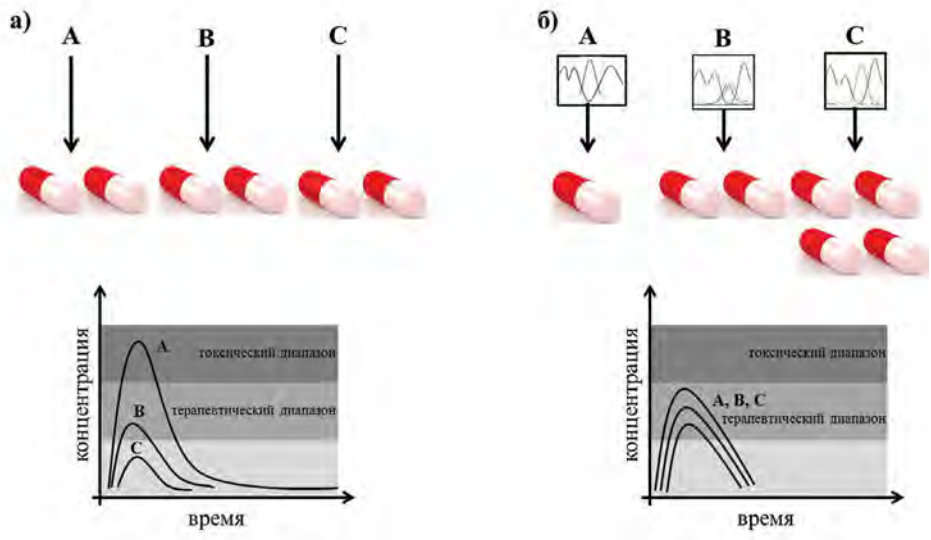


Рис. 3. Принцип персонализации дозирования ЛС на основе результатов ФГТ
(A, B, C – условные обозначения трех пациентов с различными типами метаболизма ЛС):
а) эмпирический подбор дозы; б) подбор дозы на основании ФГТ

В настоящее время фармакогенетическое тестирования рассматривается как инструмент т.н. *персонализированной (персонифицированной) медицины* – методологии использования профилактических и лечебных вмешательств (в т.ч. и применение ЛС) с учетом индивидуальных особенностей пациентов, выявляемых с помощью оценки различного рода *биомаркеров*, в т.ч. и молекулярно-генетических (рис. 4, 5).

Рис. 4. Принцип персонализированной медицины: значение для индивидуализации фармакотерапии.

Рис. 5. Клинико-фармакологические инструменты персонализированной медицины
Примечание: ФК/ФД – фармакокинетический/ фармакодинамический

ФГТ в Российской Федерации утверждено для персонализации применения пока небольшого числа ЛС и в клинической практике применяется в следующих случаях:

1) применение ЛС с большим спектром и значительной выраженностью НР, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто, пожизненно);

2) применение ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;

3) у пациентов с высоким риском развития НР и / или не эффективности лечения, в т.ч. и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

Варианты «фармакокинетических» генов

Наиболее актуальные в аспекте клинической фармакогенетики гены, кодирующие ферменты, участвующие в метаболизме ЛС: I фазы биотрансформации препаратов (семейство изоферментов цитохром Р450), ферменты II фазы, такиекакуридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза (uridinediphosphate-glucuronyltransferase, UGT), катехол–О-метилтрансфераза (catechol-O-methyl transferase, COMT), тиопурин S-метилтрансфераза, и транспортеры ЛС, отвечающие за всасывание, распределения и выведение препаратов, например, Р-гликопротеин [13].

Генетическая вариабельность ферментов, отвечающих за метаболизм ЛС, формируется за счет комбинации наследуемых аллелей, индивидуальна у каждого пациента и отвечает за скорость биотрансформации отдельных фармацевтических препаратов [21, 22]. Следует отметить, что «активность» относится к общей метаболической способности фермента, охватывая как каталитическую активность (благодаря структурным изменениям в ферменте), так и скорость ферментации (благодаря изменениям экспрессии гена, трансляции или количества копий гена). Специфические комбинации генетических вариантов (аллелей, диплотипов), использующиеся для генетического определения категории «метаболизатора», – ген специфичны. В современной классификации выделяют пять категорий «метаболизаторов», имеющих клиническое значение [14]:

(1) *Медленные метаболизаторы (ММ, англ.: poor metabolizers, PM)* – низкая активность фермента или полностью отсутствует.

(2) *Промежуточные метаболизаторы (ПМ, англ.: intermediate metabolizers, IM)* – снижение ферментативной активности между нормой и медленным метаболизмом.

Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами по ОНВ того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), или она вообще отсутствует (гомозиготное носительство). Это может приводить к следующим последствиям в зависимости от особенностей биотрансформации ЛС:

• У ММ *ЛС, которые изначально являются активными соединениями,* накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных НР, вплоть до интоксикации. Поэтому для ММ должен быть осуществлён тщательный подбор дозы ЛС, которая должна

быть меньше, чем для пациентов с активным метаболизмом. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по ОНВ *CYP2C9*3* (генотипы *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*3/*3*, соответственно) при назначении непрямого антикоагулянта варфарина в средней дозе (5 мг/сутки) отмечаются более высокие по сравнению с пациентами с мажорным генотипом (*CYP2C9*1/*1*) значения максимальной концентрации, период полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой варфарина, и следовательно, чаще отмечается развитие кровотечений. У этой категории пациентов необходимо начинать лечение с дозы варфарина 1,25-2,5 мг/сутки.

• Если ЛС является *пролекарством* (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного препарата в ходе биотрансформации), то у ММ образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения, поэтому в таких случаях требуется увеличение дозы или применение других ЛС, биотрансоформация которых не зависит от данного фермента. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по ОНВ *CYP2C19*2* (генотипы *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2*, соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела в средних дозах (нагрузочная - 300 мг/сут и поддерживающая 75 мг/сут) отмечаются более низкие по сравнению с пациентами с мажорным генотипом (*CYP2C19*1/*1*) концентрации активного метаболита в крови, обладающего антиагрегантным действием, и следовательно, у этих пациентов чаще развиваются тромбозы стентов (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) т.е. лечение не эффективно. В этом случае рекомендуют или применять клопидогрел в более высоких дозах (нагрузочная – 600 мг, поддерживающая 150 мг/сутки) или выбрать другой антиагрегант, метаболизирующийся другим изоферментом цитохрома Р450 (тикагрелор или празугрел).

(3) *Нормальные метаболизаторы или распространенные (НМ, англ.: normal metabolizers (extensive), EM)* – генетически неизмененная ферментативная активность.

Пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определённых ЛС, так как не несут ОНВ по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации т.е. они имеют мажорный генотип. Для этих пациентов применяются стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.

(4) *Быстрые метаболизаторы (БМ, англ.: rapid metabolizers, RM)* – увеличенная ферментативная активность по сравнению с НМ, но меньше, чем у ультрабыстрых метаболизаторов.

(5) *Ультрабыстрые или сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ, англ.: ultrarapid metabolizers, UM)* – увеличенная ферментативная активность по сравнению с БМ.

К повышенной скорости биотрансформации определённых ЛС приводит носительство:

• ОНВ, приводящего к синтезу фермента с высокой активностью. Например, генетический вариант *CYP2C19*17*: у гетерозигот (генотип *CYP2C19*1/*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19*17/*17*) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20-40 мг/сутки) отмечают более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями мажорного генотипа (*CYP2C19*1/*1*), и низкой эффективностью эрадикационной антихеликобактерной терапии. В этом случае рекомендовано применять омепразол в максимально допустимой дозе 80 мг/сут.

• Дупликаций (удвоений) или даже мультипликаций (умножений) функционально нормальных аллелей (в которых нет никаких вариантов). У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС. Следствие этого – недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация в крови ЛС, которые изначально являются активными соединениями. Для СБМ доза ЛС должна быть выше, чем для распространенных метаболизаторов - максимально допустимая доза или необходимо выбирать ЛС, в метаболизме которого не принимает участие данный изофермент. Например, у носителей дупликаций гена *CYP2D6* при применении зуклопентиксола отмечаются более низкие по сравнению с носителями мажорного генотипа (генотип *CYP2D6*1/*1*) значения концентрации в ПК, а следовательно и низкая терапевтическая эффективность препарата у пациентов. В этом случае рекомендуется выбрать другой антипсихотик, в метаболизме которого CYP2D6 играет меньшее значение. Наоборот, в случае, если ЛС является пролекарством, то у СБМ образуется больше активного метаболита, что может привести к развитию НР из-за высоких значений концентрации активного метаболита в крови, поэтому таким пациентам доза ЛС, являющегося пролекарством, необходима меньше, чем НМ или от таких ЛС необходимо в данном случае вообще отказаться. Например, применение у пациентов с дупликацией гена *CYP2D6* антипсихотика II генерации рисперидона (является пролекарством) в стандартной дозе приводит к высоким значениям концентрации активного метаболита (9-гидроксирисперидон) в крови и более высокой частоте и выраженности НР. Поэтому у данных пациентов рекомендуется рассмотреть снизить дозу рисперидона или рассмотреть возможность назначения другого препарата (кветиапин, клозапин, оланзапин).

Суперсемейство CYP считается ключевой ферментативной системой для биотрансформации медикаментозных препаратов. Ферменты CYP отвечают за фазу I оксидации (окисления) не только множества широко используемых ЛС, но еще и эндогенных субстратов, таких как витамины и стероиды. Среди CYP семейств наиболее значимыми для метаболизма ЛС являются CYP1, CYP2 и CYP3. Несмотря на то, что преимущественная локализация данных ферментов – печень, они могут экспрессироваться во множестве тканях и органах, включая мозг. Среди различных видов гены, кодирующие ферменты CYP, высоко консервативны со значимой аминокислотной гомологией [10].

CYP2D6 – фермент, который отвечает за метаболизм более 20% ЛС, имеющихся в клинической практике, кроме того, многие ЛС могут быть его ингибиторами, что является важным аспектом в контексте меж лекарственных взаимодействий. Ген *CYP2D6*, расположенный на хромосоме 22q13.1, обладает высокой вариабельностью, технически затрудняя его изучение и оценку метаболического потенциала белка. Многочисленные генетические варианты (рис. 6) приводят к увеличению или уменьшению активности фермента как за счет измененной конформации белка (например, CYP2D6*4), так и уровня мРНК (CYP2D6*17), копийности гена (*CYP2D6*2XN*), а также за счет ген-генных взаимодействий с ближайшими с генами *CYP2D7* или *CYP2D8* [10, 13]. При экстраполяции генотипа *CYP2D6* в фенотип метаболизатора у клинических фармакологов есть возможность обращаются к регулярно обновляемым «таблицам переводчикам», расположенным на вебсайте Pharmacogenomics Knowledgebase (www.pharmgkb.org). Фенотип метаболизатора CYP2D6, определяемый функциональную активность фермента, являющийся результатом комбинации аллелей, представлен в таблице 2.

Группы, генетически определяемых метаболизаторов, имеют популяционные различия [15]. ММ наиболее часто встречаются среди европейцев (~ 7–10%) (реже в других популяциях). Когда как СБМ, как правило, встречаются у менее 5% населения в целом, исключения составляют популяции Северной Африки, где распространенность СБМ CYP2D6 может превышать 20%. Статус CYP2D6 метаболизатора в настоящее время является наиболее часто востребованной информацией при использовании ЛС в клинической практике, в том числе и при терапии неврологических и психических патологий.

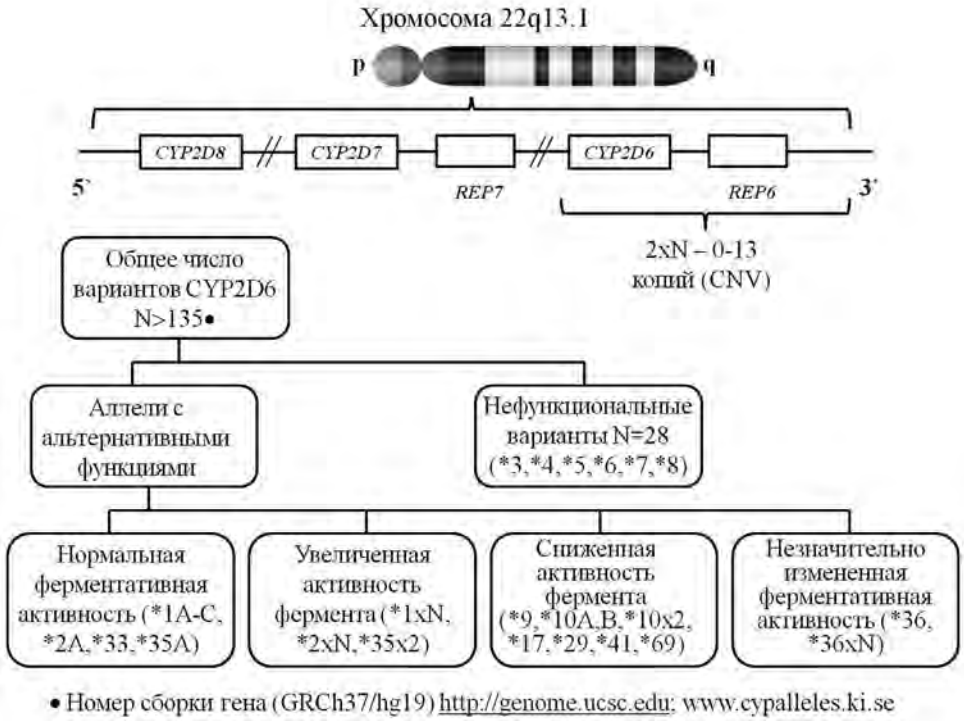


Рис. 6. Генетические варианты CYP2D6 гена (по Bishop J.R., 2018 с модификациями).
Ген содержит более 135 полиморфных вариантов. Они включают синонимические ОНВ, которые влияют на экспрессию гена, несинонимические варианты, влияющие на структуру белка или ферментативную активность. Ближайшие гены CYP2D7 и CYP2D8, имеющие некоторую гомологию нуклеотидной последовательности с CYP2D6

Таблица 2
Оценка CYP2D6 метаболизатора, основанная на информации о диплотипе пациента

Фенотип	Показатель активности	Описание
СБМ	>	>
НМ	1.0–2.0	2 полные копии гена, 2 аллели с редуцированными функциями, 1 полная копия гена + 1 аллель с редуцированной функцией
ПМ	0.5	1 аллель с редуцированной функцией +1 нефункциональная аллель
ММ	0	Функциональные аллели отсутствуют

В результате II фазы биотрансформации ЛС образуются водорастворимые молекулы конъюгаты (с метильными, алкильными группами и др.), которые легко выводятся из организма. Генетические варианты, влияющие на фармакокинетику, доказаны для широкого спектра ферментов, таких как глутатион S-трансфераза, сульфотрансфераза, UGT и метилтрансферазы (например, COMT, гистамин N-метитрансфераза (histamine N-methytransferase, HNMT), тиопурин S-метилтрансфераза (thiopurine S-methyltransferase, TPMT)), из которых фармакогенетически значимы при назначении нейротропных ЛС: UGT (карбамазепин, ламотриджин и вальпроевая кислота – терапия эпилепсии и биполярных расстройств), COMT (катаболизм катехоламинов) и TPMT (азатиоприн – терапия нейроиммунных расстройств).

COMT – ключевой фермент II фазы метилирования психотропных ЛС, в том числе, участвующий в метаболизме нейротрансмиттеров, дофамина и норадреналина, а также ЛС со сходными структурами. Независимо, *COMT* может быть рассмотрен как «фармакодинамический» ген, так как фермент, который он кодирует, обладает аффинитетом к ряду ЛС (например, COMT-ингибиторам). Кроме того, генетические варианты *COMT* ассоциированы с развитием различных неврологических заболеваний и психических расстройств: депрессия, БП, расстройства шизофренического спектра, однако риск развития заболеваний является невысоким и не подтверждается в ряде независимых исследований. Тогда как ассоциации между генетическими вариантами *COMT* и процессами в префронтальной коре (например, рабочая память), зависящими от концентрации дофамина, обладают значимой статистической силой. COMT отвечает за 60% метаболизма дофамина в префронтальной коре головного мозга. Более того, генетические варианты *COMT* актуальны для фенотипа ответа на психофармакотерапию. Полиморфный вариант *COMT* rs4680 (Val158Met) ассоциирован с термальной нестабильностью фермента и уменьшением ферментативной активности, что в свою очередь приводит к высоким концентрациям дофамина в префронтальной коре и повышенной мозговой активности. Кроме того, описаны эффекты гаплотипа, в который входят аллельные варианты, влияющие на экспрессию гена *COMT*. Фармакогенетические исследования *COMT*, ассоциированные с антидепрессантами и АП, дали противоречивые результаты, возможно из-за отсутствия специфичности префронтальной коры для оцениваемых клинических фенотипов. Тем не менее, понимание клинической значимости ОНВ *COMT* при фармакотерапии необходимо и их определение включено в некоторые коммерчески доступные ФГТ [13].

В настоящее время большое значение в психиатрической и неврологической практике отводят транспортеру ЛС, трансмембранному *Р-гликопротеину*, кодируемому геном АТФ-связывающего кассетного транспортера типа B1 (*ABCB1*), который локализован на хромосоме 7q21.12. Он также известен как ген множественной лекарственной резистентности (*MDR1*) (генетические вариации в этом гене отвечают за устойчивость к воздействию некоторых медикаментозных препаратов, также отмечается его повышенная экспрессия при некоторых формах фармакорезистентных опухолей). Р-гликопротеин экспрессируется во всех тканях организма, но преимущественно в кишечнике, печени, почках и является компонентом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Р-гликопротеин необходим для выведения ксенобиотиков (чужеродных для живых организмов химических веществ, естественно не входящих в биотический круговорот) из организма. Однако, многочисленные препараты (антидепрессанты, АП и ПЭП) также являются субстанциями для Р-гликопротеина. Определенно доказано, что фармакорезистентная эпилепсия связана с повышенной экспрессией Р-гликопротеина. Варианты гена *ABCB1* влияют на терапевтический исход и фармакокинетические свойствами некоторых препаратов, но доказать функциональную природу изученных ОНВ (таких как rs1128503 C1236T, rs2032582 G2677T/A, rs1045642 C3435T) не удалось. Перечисленные варианты и связанные с ними гаплотипы ассоциированы с лекарственной резистентностью

к ПЭП, ответу пациента на прием антидепрессантов, и развитию НР при приеме АП. Ранее считалось, что эти генетические варианты влияют на экспрессию Р-гликопротеина, поскольку множественная лекарственная резистентность опухолевых клеток связана с увеличением экспрессии. Однако, скорей всего, их «функциональный» эффект связан с измененным структуры белка и его стабильностью.

В настоящее время необходимость ФГТ доказана для более 30 ЛС, используемых для терапии неврологических и психических расстройств, и в большинстве случаев генетический статус пациента определяет кинетику применяемого ЛС. Степень, в которой измененный метаболизм влияет на кинетические параметры ЛС, сильно зависит от того, существуют ли вторичные (второстепенные) пути, которые могут компенсировать статус ММ I фазы биотрансформации ЛС. Как и когда включать эту информацию в клиническую помощь, является предметом постоянных дискуссий и дальнейших исследований [13].

Варианты «фармакодинамических» генов

ОНВ в генах, кодирующих молекулы-мишение для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС, без влияния на фармакокинетические процессы.

Например, молекулой-мишенью для непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол, фениндион) является 1 субъединица фермент витамин К эпоксидредуктазы (VKORC1). У носителей генотипа *AA* по ОНВ *G1639A* гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к непрямым антикоагулянтам, поэтому поддерживающая доза варфарина необходима менее 2,5 мг/сутки (средняя поддерживающая дазаварфарина – 5 м/сутки).

ОНВ генов, кодирующих белки, которые связаны с патогенезом НР, также могут влиять на фармакодинамику ЛС. Например, у носителей ОНВ *G506A*гена фактора V свертывания крови F5 (т.н. генетическая вариация Лейден) отмечается более выраженное протромботическое действие комбинированных гормональных контрацептивов (за счет эстрогеннового компонента). При гомозиготном носительстве по данному ОНВ риск развития тромботических осложнений (в частности, тромбоэмболии легочной артерии) при применении комбинированных гормональных контрацептивов в 100 раз, при гетерозиготном - в 15 раз. При выявлении данных генетических особенностей следует отказаться от применения комбинированных гормональных контрацептивов. Еще один пример: у носителей ОНВ одного из генов главного комплекса гистосовместимости *HLA-B*5701* (как у гетерозигот, так и у гомозигот) в 50% случаях развивается опасная для жизни аллергическая реакция по типу гиперчувствительности замедленного типа при применении противовирусного препарата из группы ингибиторов ВИЧ-протеиназы абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При выявлении у пациента ОНВ *HLA-B*5701* следует отказаться от применения абакавира.

Изменяют фармакодинамику таргетных противоопухолевых ЛС ОНВ в генах опухолей (т.н. соматические мутации, возникающие только в генетическом аппарате опухолевых клеток). Например, ОНВ в гене *KRAS* (кодирует белок, сопряженный с рецептором к эпидермальному фактору роста) в опухоли ассоциируются с неэффективностью таких дорогостоящих таргетных противоопухолевых ЛС как цитаксимаб или панитумумаб.

Варианты генов «вторичных посредников»

Статины – гиполипидемические ЛС, используемые в медицине для уменьшения риска атеросклероза сосудов и развития ишемической болезни сердца, механизм действия которых заключается в подавлении фермента гидроксил-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы, катализирующего начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина. В норме снижение внутриклеточного холестерина стимулирует синтез рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLR), отвечающих за захват и выведение из кровотока циркулирующих липопротеинов, что в свою очередь приводит к снижению холестерина в ПК. Отсутствие ответа пациента на терапию статинами может быть ассоциировано с генетическими вариациями в генах *LDLR*, влияющих на функциональную активность данных рецепторов. В случаях гомозиготной холестеринемии, вызванной генетической вариацией в генах *LDLR*, рекомендуется комбинированный прием статинов с ЛС с альтернативными механизмами действия (фибратов, секвестрантов желчных кислот, ингибиторов абсорбции холестерина в кишечнике).

Варианты генов «нецелевого действия» препарата

Примером «нецелевого действия» ЛС, обусловленного полиморфизмом генома пациента, может служить противовирусный препарат абакавир и генетические варианты антигена BI класса HLA. Аллельный вариант *HLAB*5701* ассоциирован с серьезным побочным эффектом действия абакавира, опасным для жизни пациента, который проявляется в первые шесть недель терапии: лихорадкой и кожными высыпаниями.

Гликопротеин HLA-B*5701 обладает уникальным сродством к пептидам, что позволяет ему связывать широкий спектр биомолекул, которые обычно не обладают аффинитетом к HLA-B, в том числе и препарат абакавир, приводя к НР.

Трансляция фармакогенетических / фармакогеномных данных в клиническую практику

Результаты фундаментальных и клинических исследований привели к выявлению значительного числа «клинически приемлемых» генов, аллельные варианты которых могут влиять на фармакоответ пациента. В Европейском Союзе более 15% из 517 ЛС, разрешенных Европейским Медицинским Агентством ЛС (European Medicines Agency, EMA) с 1995 года, содержат информацию о фармакогенетических данных и консультативную документацию. В США FDA добавило информацию о фармакогенетических данных для более 200 разрешенных ЛС, используемых в медицине, и в некоторых случаях рекомендации конкретных генетических тестов для пациентов перед назначением определенных фармпрепаратов. Так, например, в инструкции по применению противосудорожного препарата карбамазепин содержится предупреждение FDA – рекомендация превентивного обследования пациентов азиатского происхождения на *HLA-B* *1502 аллель из-за повышенного риска фатальных дерматологических реакций, таких как токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и ССД [11].

Несмотря на значительный прогресс в области фармакогеномики, уже более 10 лет обсуждаются проблемы реализации фармакогенетических данных в клинической практике. По результатам опроса, проведенного в США в 2012 году, и Европейского исследования 2017 года подавляющее число врачей не учитывают результаты ФГТ при назначении терапии. Кроме того, внедрение подобных данных регулирующими органами не обошлось без негативных последствий. Так, например, в Гонконге в качестве обязательной медицинской услуги при назначении карбамазепина был введен скрининг на *HLA-B* *1502. Это привело к росту назначения альтернативных препаратов, не требующих генетического тестирования, одним из которых был фенитоин, препарат структурно схожий с карбамазепином, прием которого также приводил к аналогичным с карбамазепином негативным дерматологическим реакциям, но у которого в тоже время не было предупреждения FDA о обязательном тестировании на *HLA-B* *1502.

Значительным шагом в решении проблемы клинического использования результатов ФГТ и фармакогенетических данных в целом стало распространение и популяризация фармакогеномной информации за счет создания свободно-доступных интернет-ресурсов (табл. 3). Первый комплексный онлайн ресурс «База знаний по фармакогенетике (Pharmacogenomics Knowledgebase, PharmGKB)» был создан в 2000 году в Стэнфордском Университете (США), в его задачи входило сбор, курирование и распространение знаний о влиянии генотипа пациента на фармакологический ответ. В настоящее время ресурс содержит аннотацию 66 «Очень важных фармакогенов» (Very Important Pharmacogenes, VIP) и 22076 ОНВ клинически значимых в фармакологии. Параллельно, как уже описывалось в предыдущей главе, NIH США организует PGRN, отвечающая за клиническую апробацию получаемых в ходе поисковых научных исследований фармакогенетических данных. Совместным проектом PharmGKB и PGRN стало создание Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), основная цель которого – разработка клинических руководств по подбору препарата и дозировок на основании результатов ФГТ [16].

Таблица 3
Основные интернет-ресурсы по фармакогеномике

Название	Ссылка	Описание
PharmGKB	https://www.pharmgkb.org/	Содержит информацию об ассоциации ОНВ с эффективностью и безопасностью ЛС, руководства по подбору терапии с учетом фармакогенетических данных. Ресурс содержит аннотацию 66 «Очень важных фармакогенов» и 22076 полиморфных вариантов клинически значимых для фармакологии. Является образовательным ресурсом по фармакогенетике
PGRN	https://www.nigms.nih.gov/Research/specificareas/PGRN	Представляет результаты клинической апробаци фармакогенетических данных, получаемых в ходе поисковых научных исследований.
CPIC	https://cpicpgx.org/	Ресурс содержит подробные руководства по подбору препарата и дозировок на основании результатов фармакогенетического тестирования. Руководства разработаны только для ограниченного числа ЛС.

Название	Ссылка	Описание
Европейский Консорциум Ubiquitous-Pharmacogenomics Consortium (U-PGx)	https://upgx.eu/	Основная цель работы Консорциума внедрение фармакогеномных данных в рутинную клиническую практику. Реализация опирается на сложную IT систему поддержки интеграции фармакогеномных испытаний с электронными медицинскими картами пациентов.
DrugBank	http://www.drugbank.ca/	Ресурс содержит подробные сведения о лекарствах и их фармакокинетических/ фармакодинамических особенностях на молекулярном уровне. По состоянию на 2019-07-02 (версия 5.1.4), в базе имеются сведения об 13 367 ЛС и 5155 молекул-мишеней.
SNP and CNV Annotation Database (SCAN)	http://www.scandb.org/	Крупномасштабная база данных геномных данных, содержащая две категории аннотаций ОНВ: Физическую, в которой ОНВ классифицируются в соответствии с их положением относительно генов (интронных, межгенных и т. Д.) И в соответствии с паттернами неравновесного сцепления (LD) Функциональную, в которой ОНВ классифицируются в соответствии с их влиянием на уровни экспрессии.
База данных Pharmacogenetics-Cell line (PACdb)	http://www.pacdb.org/	Содержит информацию о связанных с фармакологией фенотипах лимфобластоидных клеточных линий, объединяющую геномные, транскриптомные и фармакологические данные.
International HapMap Project	http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/	Международный ресурс, содержащий информацию обо всех генетических полиморфных вариантах генома человека. База данных используется исследователями для поиска ассоциаций генов с заболеваниями.
FDA's pharmacogenetic website	http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.html	Утвержденные FDAрекомендации по подбору дозировок ЛС в зависимости от генетических вариантов, выявленных у пациента. Информация удобно организована в виде таблицы, регулярно обновляется.
The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Website	http://www.cypalleles.ki.se/	База данных, содержащая все известные аллели и полиморфные варианты генов, кодирующие ферменты системы цитохрома Р450, а также их ассоциация с фенотипическими особенностями человека
Cytochrome P450 Drug Interaction Table	https://drug-interactions.medicine.iu.edu/main-table.aspx	В упрощенном виде представлена информация о том, какие изоформы ферментов цитохрома Р450 метаболизируют конкретные ЛС
The Human Arylamine N-Acetyltransferase (NAT) Gene Nomenclature Committee	http://n-acetyltransferasenomenclature.louisville.edu/	База данных, содержащая NAT номенклатуру и все описание всех полиморфных вариантов NAT
The Pharmacogenetics of Membrane Transporters (PMT) database (part of PharmGKB)	http://pharmacogenetics.ucsf.edu/	База данных, содержащая все известные аллели и полиморфные варианты генов, кодирующие мембранные транспортеры двух суперсемейств SLC and ABC
The Transporter database	http://www.tp-search.jp/	База данных, содержащая все известные аллели и полиморфные варианты генов, кодирующие SLC and ABC, а также их ассоциация с фенотипическими особенностями человека
The UDP- (UGT) Allele Nomenclature Page	http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles	База данных, содержащая UGT номенклатуру и все описание всех полиморфных вариантов UGT
Pharmacogenetics of Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion genes (PharmaADME)	http://www.pharmaadme.org/	Полиморфные гены ADME ранжированы в порядке значимости для определения вариабельности в ответе лекарственного средства.
omicX	https://omictools.com/pharmacogenetics-data-category	Фармакогенетические базы данных по результатам ОМИКсных исследований Данные химической информатики
PharmacoGenomic Mutation (PGMD)	https://www.nature.com/articles/tpj201532	Комплексная база данных фармакогеномики, созданная на основании литературных данных и аннотаций. Генетические варианты аннотируются в функциональные категории на основе их влияния на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность или клинический результат. PGMD включает более 117000 фармакогеномных исследований, охватывающих более 2800 генов и 1400 ЛС.
Wolters Kluwer Clinical Drug Information	https://www.wolterskluwercdi.com/clinical-drug-information/	Содержит справочную информацию по широкому перечню ЛС
Genomic and outcomes database for pharmacogenomics and implementation studies (Go-PGx)	https://www.genomecanada.ca/en/genomic-and-outcomes-database-pharmacogenomics-and-implementation-studies-go-pgx	База данных генетических вариантов, ассоциированных с развитием неблагоприятных лекарственных реакций (ADR) Фокусируется на онкологических заболеваниях у детей

Развитие современных технологий: внедрение GWAS-исследований для поиска новых генов кандидатов, широко объемных фармакогеномных (эпигеномных) исследований привело к значительному росту получаемых данных, что, в свою очередь, усложнило трактовку фармакогеномной информации. Новые области изучения генома в аспекте эффективности и безопасности терапии, изучение их потенциального взаимодействия с разрабатываемыми ЛС может потребовать много времени, объемных клинических испытаний, необходимых для подтверждения

клинической эффективности, отсутствия токсичности и безопасности. Кроме того, в связи с огромным объемом данных, имеющихся в распоряжении врача, ключевым элементом реализации персонализованной медицины должны стать электронные медицинские карты (ЭМК) пациента в сочетании с компьютеризированным подходом обработки их информации. Постоянный рост различных типов накапливаемых данных, которые должны в будущем улучшить терапию с помощью фармакогеномных подходов в настоящее время создает ряд задач, требующих решения, для прогноза точного ответа пациента на терапию (рис.7) [5, 15, 17, 18].

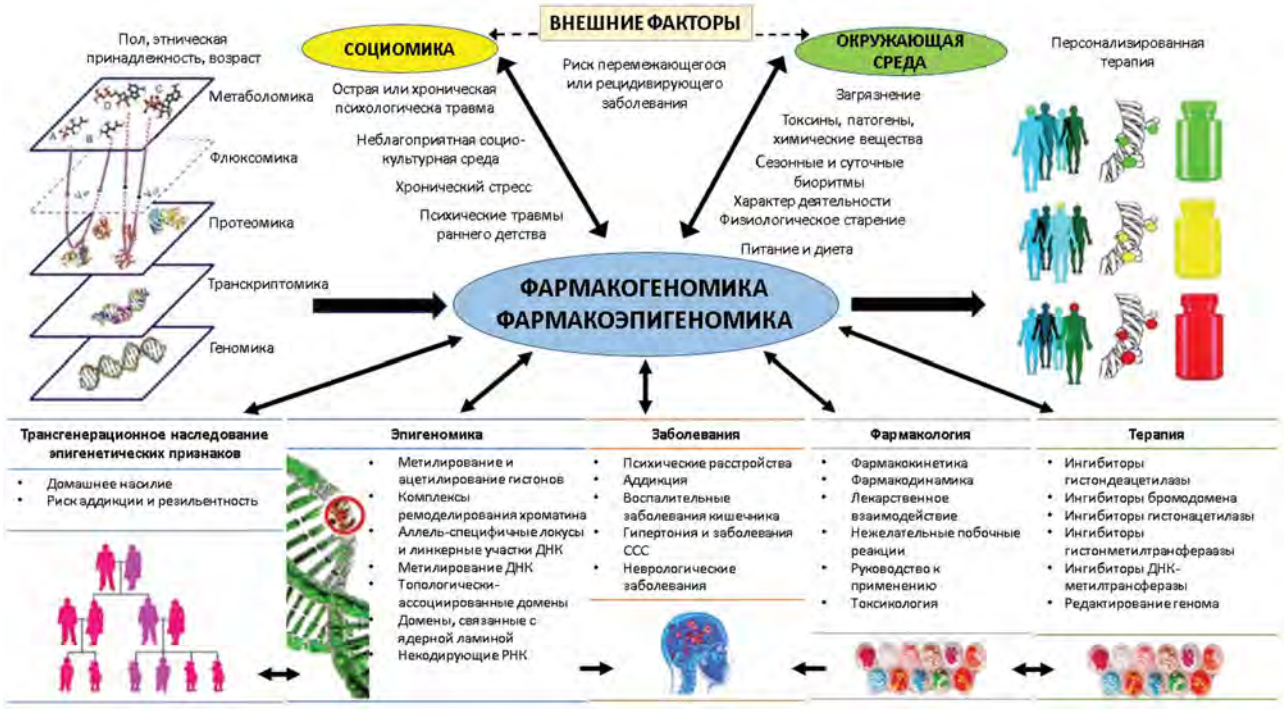


Рис. 7. Фармакогеномика и фармакогенетика для персонализированной терапии (адаптировано с Kalinin et al., 2018). Развитию фармакогенетики и фармакоэпигенетики будут способствовать различные источники данных, которые включают не только традиционные «ОМИКС» базы данных, но также (1) растущие знания в области эпигеномики, включая новые генетические варианты и их функциональную аннотацию; (2) фармакологические данные, в том числе данные по новым терапевтическим и лекарственным препаратам, их взаимодействиям и принципам дозирования; (3) данные пациента, в том числе клинические, социально-экономические и (4) информацию об экзогенных воздействиях на пациента

Извлечение необходимой информации из больших баз данных требует сложных вычислительных методов, которые могут выявлять закономерности, проводить прогнозирование и классификацию получаемых данных. Современные подходы анализа данных по фармакогеномике включают статистические методы, машинное обучение и с продвижением теории искусственных нейронных сетей подход глубинного обучения (англ. deep leaning). Глубинное обучение на основе прогностических аналитических методов рассматривается как перспективный подход к анализу фармакогеномной информации, который позволит точно прогнозировать эффективность ЛС в стратифицированных группах пациентов [17].

На рисунке 8 показан идеализированный пример применения подхода глубинного обучения в фармакогеномике. Во-первых, нейронные сети обучаются на различных существующих наборах данных и / или их комбинациях. В зависимости от типа данных и поставленной задачи результаты прогнозирования для набора данных могут быть известны (контролируемое обучение), частично известны (полу управляемое обучение) или неизвестны (неконтролируемое обучение). Благодаря гибкости архитектуры нейронные сети способны к мультимодальному обучению, то есть к совместному обучению из нескольких наборов данных и типов данных без четкого определения общих особенностей. В качестве примера можно привести пример

модели глубинного автоматического кодирования данных транскриптома, сиквенса микроРНК и метилирования Атласа генома рака для прогнозирования подгрупп пациентов больных гепатоцеллюлярной карциномой [19]. Кроме того, глубинные сети могут быть использованы в многозадачном обучении, одновременно изучая несколько целей и предоставляя несколько результатов, таких как функции регуляторной последовательности гена, путей картирования, эффективности препарата и рекомендаций по дозировке [17].

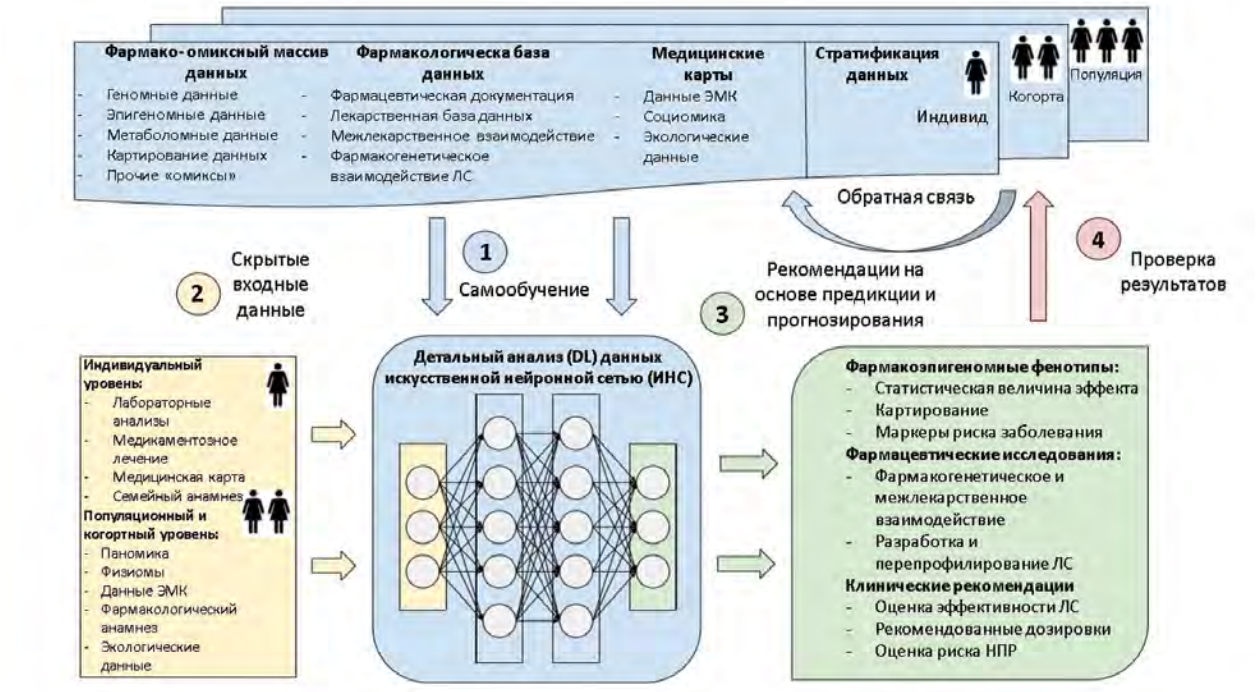


Рис. 8. Идеализированный пример использования глубинного обучения для решения проблем фармакогеномики, таких как прогнозирование фармакоэпигеномных фенотипов, определение новых регуляторных вариантов и их функций, и построение возможных клинических стратегий (адаптировано с Kalinin et al., 2018). Во-первых глубинные нейронные сети обучаются на различных существующих наборах данных и/или их комбинациях с известными исходами; (2) Для выполнения прогнозирования скрытые данные того же формата, что и обучающие образцы, передаются сетям в качестве входныхданных; (3) На этапе прогнозирования модель дает результаты, которые были обучены прогнозировать на этапе обучения, например, индивидуальный ответ на ЛС, вероятность неблагоприятного события, или новые фармакогеномные варианты и их пути картирования; (4) Проверка предсказанного ответа, в случаях когда доступны истинные результаты на различных уровнях стратификации населения. Например, индивидуальная реакция пациента на ЛС, результаты клинического испытания или результаты исследования нового ЛС. Данные с наблюдаемыми истинными результатами можно снова использовать в качестве учебного набора посредством обратной связи

Однако следует отметить, что в настоящее время разработаны комплексные международные научные программы, обещающие реальные изменения в персонализации ЛС к 2025 году. В качестве примера можно привести создание Европейского Консорциума Ubiquitous-Pharmacogenomics (U-PGx) (в рамках инновационной программы Horizon 2020 ЕС), основная цель которого внедрение фармакогеномных данных в рутинную клиническую практику. Идея этого проекта возник в ходе работы Голландской рабочей группы по фармакогеномике. Реализация опирается на сложную IT систему поддержки интеграции фармакогеномных испытаний с ЭМК пациентов и поддержки принятия клинических решений. Подобные ЭМК в настоящее время работают в нескольких странах Евросоюза: Австрии, Великобритании, Греции, Италии, Голландии и Испании. Вторая фаза реализации проекта будет включать предиктивное генотипирование более 8 тысячи пациентов на 50 аллельных вариантов 13 генов, как части большого проспективного международного рандомизированного контролируемого исследования PREPARE (PREemptive Pharmacogenomic testing for preventing Adverse drug REactions). Третий этап будет сфокусирован

на расширении и интеграции знаний о влиянии генетического полиморфизма на фармакологический ответ пациента, в то время как четвертый этап будет посвящен этико-правовым вопросам, связанным с реализацией фармакогеномных данных. Планируются и более поздние этапы, которые будут включать анализ соотношения затрат и выгод крупномасштабного фармакогеномного тестирования. Экономическая эффективность фармакогеномики – постоянная проблема в медицине. Несмотря на то, что недавний метаанализ показал, что в будущем, где индивидуальная геномная информация будет доступна как часть стандартной ЭМК, фармакогеномика должна быть рентабельной [11].

На рисунке 9 приведены ключевые тенденции развития фармакогеномики. Ожидается, с возрастанием гетерогенных фармакогеномных наборов данных увеличится количество моделей глубинного обучения, что станет прорывом в трансляции фармакогеномных данных в клиническую фармакологическую практику.

Рис. 9. Ключевые тренды будущего фармакогеномики (адаптировано с Kalinin et al., 2018)

Основные научные подходы в фармакогенетических исследованиях. GWAS – революционный подход получения информации на современном уровне

Несколько последних десятилетий мы являемся свидетелями необычайного технологического прорыва, ускорения технологий в области генетики человека, усилившего научный прогресс в картировании генов, вносящих вклад в предрасположенность к проявлению определенных, как позитивных, так и негативных физиологических особенностей, и особенностей метаболизма ЛС.

В настоящее время для изучения генетических аспектов эффективности фармкотерапии используются стратегии поиска ассоциаций. Генетические ассоциативные исследования можно классифицировать на ассоциативные работы, сосредоточенные на поиске генов кандидатов и GWAS-исследования. Работы, изучающие ассоциацию фенотипа с полиморфными сайтами внутри регионов определенных кандидатных генов (теоретически подобранных на основе знаний о физиологии изучаемого процесса), имеют ограниченную область исследования, когда, как GWAS позволяет изучать целый геном, не ограничиваясь априорной гипотезой, как в исследованиях кандидатных генов [20].

В последнюю декаду реализация двух международных проектов: Human Genome Sequencing и International Hap Map Project способствовала большому прорыву в оценке значимости и роли аллельных вариантов в формировании мультифакторных фенотипов (в том числе и фенотипы определенных «метаболизаторов»), основанном на анализе корреляции паттернов генов с мажорными аллельными вариантами (неравновесное сцепление). Это послужило предпосылкой улучшения эффективности отбора (сосредоточение на только необходимой информации), избавле-

ние от избыточного сета маркеров, что, в свою очередь, привело к производству высокопроизводительных платформ генотипирования, в которых сотни тысяч ОНВ могут быть одновременно изучены для поиска ассоциации с развитием определенного фенотипа. В последние годы в области генетики человека стали доминировать GWAS, позволяющие с новой, значительно более высокой, скоростью определять возможные новые ассоциации. Например, только в 2007, консорциум Wellcome Trust Case Control впервые успешно применил GWAS технологию для идентификации многочисленных новых локусов генов, сцепленных с определенными фенотипами для семи важных комплексных заболеваний (The Welcome Trust Case Control Consortium, 2007). А уже в 2011 году каталог Национального института исследований генома человека (National Human Genome Research Institute), публикующий GWAS (www.genome.gov/GWAStudies) оценил, что доказано приблизительно 1319 сильных ассоциаций для превалирующих генетических вариантов для 221 заболевания и определенных физиологических состояний с достоверным порогом для GWAS ($p \leqslant 5x10^{-8}$, оценка после нормирования на число независимых мажорных аллельных вариантов среди индивидуумов европейского происхождения).

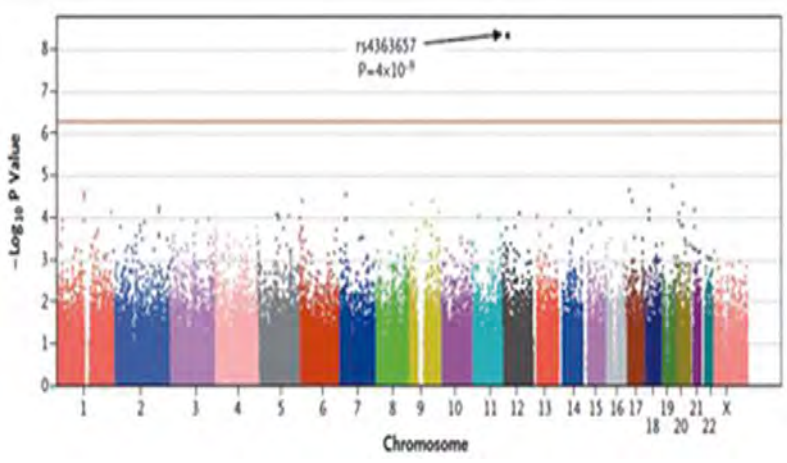


Рис. 10. Результаты GWAS анализа- оценка ассоциации с развитием статин-индуцированной миопатии. Достоверная ассоциация найдена для аллели *5 генетического варианта c.521T>C гена SLCO1B1

Только за несколько последних лет, как GWAS стали доступными в практике научных исследований, понимание этиологии процессов, провоцирующих развитие тех или иных физиологических состояний, поднялось на совершенно новый уровень. Это, несомненно, привело к новому витку внедрения генетических знаний в клиническую практику. Одна из главных причин, с другой стороны, лимитирующих трансляционный потенциал GWAS, то, что проводимые на настоящее время работы базируются на поиске ассоциаций с мажорными аллельными вариантами, которые неизменно оказывают умеренный или небольшой эффект на формирование всего комплекса характеристик (целостный фенотип). Прямое клиническое приложение результатов, полученных в ходе GWAS, дополнительно осложняется, методическими трудностями определения точных причинных вариантов (характеристика непрямого ассоциативного картирования), несмотря на существование равновесий в изменениях, связанных с увеличением работ на разнообразных популяциях, делающих возможным межэтническое картирование. Появляющиеся работы, исследующие взаимодействия между генетическими факторами риска и окружающей средой, могут, вероятно, помочь сформировать подходы к управлению физиологическими мультифакториальными фенотипами. По всей видимости, со стартом новой эры следующего поколения ассоциативных исследований, поле интересов сдвинет фокус на изучение низкочастотных и редких вариантов, что должно произвести значительный эффект, так как минорные аллельные варианты могут быть более пенетрантны, и их роль может быть более удобна для интерпретации [23].

В настоящее время, широкогеномный обзор мажорных аллельных вариантов сопровождается данными, объясняющими биологию физиологических фенотипов на новом уровне. Прямое клиническое значение внедрения результатов

широкогеномных исследований, как и их непрямой трансляционный потенциал – значителен. Особенно хочется подчеркнуть актуальность внедрения результатов GWAS особенностей метаболизма ЛС в медицинскую практику.

Аспекты, требующие внимания при проведении GWAS:

1. Популяционная стратификация

При GWAS вопрос о популяционной стратификации (неоднородном составе популяций) возникает, если в основе возникновения популяции лежало интенсивное смешивание нескольких различных родовых популяций с различными превалирующими чертами (характеристиками) и различной популяционной частотой распределения ОНВ. Широко используется подход для оценки наличия популяционной стратификации основанный на вычислении λ (λ_{GC}) геномного контроля, которая определяется как медиана χ2 (с одной степенью свободы) ассоциативного статистического пересечения ОНВ разделенная на теоретическую медиану в случае недействительного распределения. Значения λ_{GC} ~ 1отражают отсутствие стратификации, тогда как λ_{GC}> 1, говорят о стратификации или других популяционных аномалиях, таких как нетрадиционная структура семей, близкородственные связи или другие отклонения. Для коррекции стратификации используются некоторые методы, по которым делают вывод о генетическом происхождении, такие как главный компонентный анализ или структурная ассоциация.

2. Репликация получаемых результатов

Важно при GWAS следить за воспроизводством получаемых результатов, часто, достоверные результаты, полученные на образцах в ходе одного GWAS, не повторяются в других аналогичных независимых исследованиях. Для оценки воспроизводства результатов используют следующий подход: разделяют образцы на когорты, одну когорту образцов используют в качестве анализируемой, другую – в качестве контрольной. Если результаты, полученные по двум когортам согласуются, говорят о воспроизводимости данных. Вероятно, результаты могут не воспроизводиться из-за ложноположительных результатов в наборе анализируемых данных, маленьком объеме образцов в наборе данных, выбранных в качестве контроля или других фальсифицирующих факторов, таких как популяционная стратификация. Если результаты не воспроизводятся, необходимо проводить контроль всех составляющих.

Другой путь подтверждения результатов ассоциативных исследований – сравнение с результатами, полученными ранее при исследовании ассоциаций на уровне кандидатных генов или при других GWAS. Если в ходе исследования встречаются ОНВ не анализируемые ранее, предлагается сравнивать результаты по ним с данными International Hap map project (www.hapmap.org).

3. Размер анализируемых данных

Маленькая выборка анализируемых данных может как приводить к ложным результатам, так и скрывать возможные достоверные отличия.

Тысячи GWAS исследований публикуются различными научными группами в течение года. Национальный Институт Исследования Человеческого Генома в США собирает информацию о GWAS из разных публикаций в одну общую базу данных, которая доступна всем по адресу http://www.genome.gov/gwastudies/.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J. et al*. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001 Feb; 409(6822): 860-921. DOI: 10.1038/35057062

2. *Баранов В.С*. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб: Издательство Н-Л. 2009. 528 с.

3. *Hart J.R., Johnson M.D., Barton J.K.* Single-nucleotide polymorphism discovery by targeted DNA photo cleavage // *PNAS*. 2004. 39(101): 14040-14044. DOI: 10.1073/pnas.0406169101

4. *Kehrer-Sawatzki H, Cooper D N*. Sequencing the Human Genome: Novel Insights into its Structure and Function // *Nature*. 2008. 429: 365-368. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001899.pub3

5. *Jimenez J.P., Botto A., Herrera L., Leighton C., Rossi J.L., Quevedo Y. et al.* Psychotherapy and Genetic Neuroscience: An Emerging Dialog // *Front Genet*. 2018 Jul; 9: 257. DOI: 10.3389/fgene.2018.00257

6. *Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C., Kakol J.M., Stein L.D., Marth G. et al*. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms // *Nature*. 2001 Feb; 409(6822): 928-33. DOI: 10.1038/35057149

7. *Gardner R.S., Wahba A.J., Basilio C., Miller R.S., Lengyel P., Speyer J.F*. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. VII // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 1962 Dec. 15; 48: 2087-94. DOI:10.1073/pnas.48.12.2087

8. *Gilbert W.* Why genes in pieces? // *Nature*. 1978 Feb 9; 271(5645): 501. DOI: 10.1038/271501a0

9. *Kotsopoulos J., Tworoger S.S., De Vivo I., Hankinson S.E., Hunter D.J., Willett W.C., Chen W.Y.* +331G/A variant in the progesterone receptor gene, postmenopausal hormone use and risk of breast cancer // *Int J Cancer*. 2009 Oct 1; 125(7): 1685-91. DOI: 10.1002/ijc.24477

10. *Butler M.G*. Pharmacogenetics and Psychiatric Care: A review and commentary // *J Ment Health Clin Psychol*. 2018. 2(2): 17-24. DOI: 10.29245/2578-2959/2018/2.1120

11. *Campion D.P., Dowell F.J.* Translating Pharmacogenetics and Pharmacogenomics to the Clinic: Progress in Hu-

man and Veterinary Medicine // *Front Vet Sci*. 2019 Feb 11; 6: 22. DOI: 10.3389/fvets.2019.00022

12. *Swen J.J., Huizinga T.W., Gelderblom H., de Vries E.G., Assendelft W.J., Kirchheiner J., Guchelaar H.J.* Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic // *PLoS Med*. 2007 Aug; 4(8): e209. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040209

13. *Bishop J.R*. Pharmacogenetics // *Handb Clin Neurol*. 2018; 147: 59-73. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00006-3

14. *Caudle K.E., Dunnenberger H.M., Freimuth R.R., Peterson J.F., Burlison J.D., Whirl-Carrillo M. et al.* Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) // *Genet Med*. 2017 Feb; 19(2): 215-223. DOI: 10.1038/gim.2016.87.

15. *Lakiotaki K., Kanterakis A., Kartsaki E., Katsila T., Patrinos G.P., Potamias G*. Exploring public genomics data for population pharmacogenomics // *PLOS ONE*. 2017. 12(8): e0182138. DOI: 10.1371/journal.pone.0182138

16. *Caudle K.E., Gammal R.S., Whirl-Carrillo M., Hoffman J.M., Relling M.V., Klein T.E.* Evidence and resources to implement Pharmacogenetic Knowledge for Precision Medicine // *Am J Health Syst Pharm*. 2016. 73(23): 1977-1985. DOI: 10.2146/ajhp150977

17. *Kalinin A.A., Higgins G.A., Reamaroon N., Soroushmehr S., Allyn-Feuer A., Dinov I.D. et al.* Deep learning in pharmacogenomics: from gene regulation to patient stratification // *Pharmacogenomics*. 2018 May; 19(7): 629-650. DOI: 10.2217/pgs-2018-0008

18. *Kennedy M.J.* Personalized medicines – are pharmacists ready for the challenge? // *Integr Pharm Res Pract*. 2018 Sep 25; 7: 113-123. DOI: 10.2147/IPRP.S133083

19. *Chaudhary K., Poirion O.B., Lu L., Garmire L.X*. Deep Leaning based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer // *Clin Cancer Res*. 2018. 24(6): 1248-1259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0853

20. *Manolio T.A*. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease // *N Engl J Med*. 2010 Jul 8; 363(2): 166-76. DOI: 10.1056/NEJMra0905980;

21. *Середенин С.Б*. Лекции по фармакогенетике. Медицинское информационное агентство. 2004. 304 с.

22. *Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г*. Введение в психофармакогенетику. СПб. Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2015. 272 с.

23. *Clarke G.M., Anderson C.A., Pettersson F.H., Cardon L.R., Morris A.P., Zondervan K.T.* Basic statistical analysis in genetic case-control studies // *Nat Protoc*. 2011 Feb; 6(2): 121-33. DOI: 10.1038/nprot.2010.182.

Глава 3.
НОМЕНКЛАТУРА ВАРИАНТОВ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ДНК, РНК И БЕЛКОВ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИХ ОПИСАНИЮ

Если не знаешь названий, то теряется и познание вещей.
Карл Линней

Удачные термины могут способствовать развитию науки,
а неудачные – тормозить его.
С.В. Гринев

Исследователи нередко уделяют недостаточно внимания вопросам научной терминологии и связанной с ней научной номенклатуры. Поэтому скоропалительная и во многом хаотичная незрелаятерминология и несистематизированная номенклатура должны время от времени подвергаться инвентаризации и пересмотру.В частности, такова ситуация с терминологией и номенклатурой последовательностей ДНК, РНК и белков.Коллективы ведущих экспертов в области генетики, геномики и медицинып од эгидойОбщества по изучению вариаций генома человека (Human Genome Variation Society, HGVS), проекта «Варием человека» (HumanVariomeProject, HVP), организации «Геном человека» (HumanGenomeOrganisation, HUGO) провели (и продолжают) большуюмноголетнюю работу в этом направлении, и ее результаты в виде рекомендаций представлены на сайте Общества, который постоянно обновляется [1], и в публикациях den Dunnenи соавт. [2,3,4]. Для продвижения рекомендаций была инициирована страница в Facebook, где на регулярной основе обсуждаются животрепещущие вопросы по этой теме[5].

Прежде всего авторы призывают и предостерегают: Следуйте данным рекомендациям. В случае, если вы с чем-то не согласны, инициируйте обсуждение. Не пытайтесь использовать свои частные правила, не согласовав со специалистами. Иначе это приведет к путанице.

В отечественной литературе опубликовано краткое изложение обсуждаемой номенклатуры [6].

Терминология. Основные нововведения

Впредь не рекомендуется использовать термины «полиморфизм» и «мутация», поскольку оба они имеют неточные и противоречивые значения и толкования (интерпретации) в научном и бытовом обиходе. Слово «полиморфизм» создает путаницу хотя бы потому, что одни исследователи так называют варианты последовательности, которые не являются причиной болезни, тогда как другие относят его к вариантам, которые встречаются в популяции с частотой 1% и выше. В последнем случае,очевидно,подразумевается, что вариант с (популяционной) частотой ниже 1% – это якобы «мутация», а с частотой выше 1% – это «полиморфизм». Никакие количественные барьеры (границы) не должны фигурировать в подобных определениях, потому что для них нет никаких строго научных аргументов. Выбор популяционной частоты 1% в качестве границы – полнейший и недопустимый произвол. Почему не 0,1% или еще какая-то малая величина?

Мутация есть генетическое наследуемое новообразование,т.е. вариантпоследовательности, который отсутствовал у родительских клеток или организмов.

Генетический полиморфизм есть явление. Заключается оно в наличии (сосуществовании) двух и более различающихся вариантов генов (аллелей) в популяции.

Большинство мутаций являются редкими событиями, происходящими примерно одна на миллион нуклеотидов на геном на поколение (генерацию). Поэтому очевидно, что некорректно называть аллель мутацией только на том основании, что ее популяционная частота низка (ниже 1%), это ничем не оправданный и вводящий в недоразумение произвол.

Мутации являются материалом для генетического полиморфизма, который является результатом их закрепления в последующих поколениях уже в виде аллелей с самыми различными популяционными частотами. Очевидно, что некорректно словом «полиморфизм» обозначать (один)вариант последовательности ДНК и тем более употреблять его во множественном числе («полиморфизмы»). См., например, Karkiи соавт. (2015) [7].

В медицинской генетике (геномике) слово «мутация» используют неоднозначно: для обозначения как «изменения», так и «изменения, вызывающего болезнь». Кроме того, «мутация» несет негативную коннотацию, тогда как термин «вариант», по крайней мерев беседах врачей с пациентами,несет скорее положительный смысл, дедраматизируя последствия многих, в значительной степени недостаточно охарактеризованных генетических изменений.

Поэтому HGVSрекомендует использовать только нейтральные термины, такие как «вариант», «изменение» и «альтерация» (variant, change, alteration).

Общие рекомендации

Все варианты следует описывать на самом базовом уровне – уровне ДНК. Описания на уровне РНК и/или белка можно приводить дополнительно. Описания должны четко указывать, было ли изменение определено экспериментально или оно выведено теоретически путем прогнозирования последствий в описаниях скобок на уровне РНК/белка: следует описывать изменения, наблюдаемые на этом уровне (РНК/белок), а не пытаться включить какие-либо знания об изменении на уровне ДНК(рис. 1).

Рекомендации по описанию вариантов последовательностей ДНК

Во избежание неопределенности при описании вариантов последовательностей ДНК не используйте слова «мутация», «полиморфизм», «патогенный», SNP.Используйте более нейтральные термины.

Вариант последовательности:

- SNV – однонуклеотидный вариант (а не SNP – однонуклеотидный полиморфизм, «снип»).
- CNV – вариант числа копий.
- Вариант, несвязанный с заболеванием (а не «полиморфизм»).
- Вариант, связанный с заболеванием (а не «мутация»).

Основные требования к номенклатуре

Она должна быть:

- стабильной;
- осмысленной;
- запоминающейся;
- недвусмысленной.

Основные термины и понятия

Аллель – вариант последовательности в одной хромосоме.

Замена – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью один нуклеотид заменяется другим нуклеотидом.

Делеция – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью удалены (отсутствуют) один или несколько нуклеотидов.

Инверсия – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью более чем один нуклеотид, заменяющие исходную последовательность являются обращенным (перевернутым) дополнением (комплементом) к исходной последовательности.

Дупликация– изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью копия одного или нескольких нуклеотидов добавлена непосредственно к 3’-позиции исходной копии этой последовательности. По определению, термин дупликация можно использовать только тогда, когда дополнительная копия является прямым 3’-фланкированием оригинальной копии («тандемная дупликация»).

Инвертированная дупликация описывается как инсерция (g.234_235ins123_234inv), а не как дупликация.

Из всех возможных описаний данному изменению произвольно назначается максимально возможная 3’-позиция (3’-правило).

Конверсия – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью фрагмент нуклеотидной последовательности заменяется на последовательность из других мест генома.

Инсерция – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью вставлены один или несколько нуклеотидов и вставка не является копией последовательности, прилегающей непосредственно к 5’-положению

Делеция-инсерция (индел, делин) – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью один или несколько нуклеотидов заменяются на один или несколько других нуклеотидов и которое не является заменой, инверсией или конверсией.

Комплексное изменение – изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью наблюдаетсяряд изменений, которые не могут быть описаны как один из базовых типов вариантов (замена, делеция, дупликация, инсерция, конверсия, или повтор).

Рекомендации по белкам

Экстенсия(расширение) – изменение белковой последовательности, при котором аминокислотная последовательность на N- или C-конце расширяется (удлиняется) на одну или несколько аминокислот.

Фреймшифт – изменение последовательности на участке между инициирующим кодоном и терминирующим стоп-кодоном, при котором по сравнению с референсной последовательностью происходит сдвиг рамки считывания.

Повторяющаяся последовательность (повтор) – последовательность, в которой по сравнению с референсной последовательностью сегмент, состоящий из одного или нескольких нуклеотидов (повторяющаяся единица), повторен (присутствует) несколько раз один за другим.

Другие варианты

Химерный–появление у одного человека двух или более клеточных популяций, полученных из дивергированныхзигот, с чередующимися последовательностями.

Мозаичный–появление у одного человека двух или более клеточных популяций, полученных из одной зиготы, с различными последовательностями.

Без изменений–последовательность, которая была проанализирована, но ни один вариант не был обнаружен.

Рекомендации по РНК

Вариант сплайсинга

Сплайсинг–изменение последовательности, при котором по сравнению с референсной последовательностью видоизменен (преобразован, извращен, перестроен) нормальный паттерн сплайсинга РНК.

Референсные последовательности – файл (архив) последовательностей, который используется в качестве референсного для описания вариантов, присутствующих в анализируемой последовательности.

Референсная последовательность ДНК

В качестве референсных принимаются только утвержденные форматы последовательности ДНК из общедоступных баз данных в NCBI или EBI: NC_ # (например, NC_000023.10), LRG_ # (например, LRG_199, LRG_199t1), NG_ # (например, NG_012232.1), NM_ # (например, NM_004006.2), NR_ # (например, NR_002196.1) и NP_ # (например, NP_003997.1).

При диагностических применениях можно дополнительно использовать локусную геномную последовательность из базы данных LRG (LocusReferenceGenomicsequence)например LRG_199 (http://www.lrgsequence.org/). Не следует использовать неутвержденные (ожидающие рассмотрения – “pending”) LRG, поскольку они могут измениться до утверждения.

Спецификации к конкретному аннотированному сегменту референсной последовательности могут быть даны в круглых скобках. Например, референсная последовательность NG_012232.1 (NM_004006.2) указывает, что описываемый вариант основан на референсной последовательности кодирующей ДНК NM_004006.2, аннотированной в NG_012232.1.

Идентификатор файла референсной последовательности должен содержать как регистрационный номер, так и номер версии. Например: NG_012232.1. Референсные последовательности LRG не содержат номер версии (например, LRG_199).

Символ «:» (двоеточие) используется в качестве разделителя между идентификатором файла референсной последовательности (accession. version number) и фактическим описанием варианта, например: NC_000011.9: g.12345611G>A. Рекомендуется использовать референснуюгеномную последовательность, основанную на текущей сборке генома, например NC_000023.10 (для Homo sapiens хромосомы X, сборка GRCh37/hg19).

Референсные геномные последовательности включают также митохондриальную последовательность, последовательности хлоропластов, плазмидную последовательность, вирусную и т.д.

Используйте официальные символы генов. В качестве референсной последовательности используйте последовательность, полностью покрывающую геном, и наиболее длинный транскрипт, преимущественно *LRG.* Например,*LRG_123.* Указывайте номер доступной версии, например e.g. NM_012654.3.

Референсная геномная последовательность должна включать все известные экзоны и охватывать все известные транскрипты. Для облегчения описания вариантов в непосредственных фланкирующих областях гена (например, в области промотора) она должна содержать несколько тысяч пар нуклеотидов (т.п.н., «килобаз») с 5’-конца вверх по течению (рекомендуется 5 т.п.н.) и с 3’-конца вниз по течению (рекомендуется 2 т.п.н.). Когда полная референсная последовательность генома недоступна, следует использовать кодирующую референсную последовательность ДНК.

Используйте префиксы (с точками) для указания типа референсной последовательности. Указывайте тип референсной последовательности. Каждый специфический символ следует использовать только для одной цели (табл. 1).

Таблица 1

Префиксы, используемые для указания типа референсной последовательности и начало нумерации

Тип последовательности	Префикс	Начало нумерации
Геномная ДНК[a]	g.	Первый 3'-нуклеотид в геномной референсной последовательности
Кодирующая ДНК[a]	c.	Первый 3'-нуклеотид стартового кодона трансляции в кодирующей ДНК референсной последовательности
Некодирующая ДНК[a,b]	n.	Первый 3'-нуклеотид некодирующей ДНК в референсной последовательности
Митохондриальная ДНК	m.	Первый 3'-нуклеотид в референсной последовательности митохондриальной ДНК
Кольцевая ДНК	o.	Кольцевые референсные геномные последовательности включают в себя последовательности хлоропластов, плазмид, вирусов и т.д.
РНК	r.	Первый 3'-нуклеотид инициирующего кодона трансляции в референсной последовательности РНК или первый 3'-нуклеотид в референсной последовательности некодирующей РНК
Белок	p.	Первый инициирующий метионин на N-конце референсной последовательности

[a]Для диагностического применения настоятельно рекомендуется использовать LRG. Когда LRG недоступна, то следует делать запрос. Не следует использовать «ожидающие» (находящиеся на рассмотрении) LRG. Если LRG отсутствует, рекомендуется использовать последовательность RefSeq.

[b]После общественных консультаций с рабочей группой по описанию вариантов последовательностей недавно была добавлена соответствующая референсная последовательность (HGVS / HVP / HUGO (SVD-WG) [8].

Нумерация остатков

Нумерация остатков (нуклеотидов или аминокислот) по отношению к референсной последовательности должна следовать утвержденной схеме. Начинать следует с 1. В геномной ДНК 1 – первый нуклеотид в архиве (файле). В кодирующей ДНК номер 1 дается нуклеотиду А инициирующего кодона ATG(рис. 1). Для интронов следует сверяться с геномной референсной последовательностью.

3'-правило: при описании любого изменения из всех возможных положений в референсной последовательности произвольно выбирается 3'-положение.3'-правило применяется ко всем описаниям данного варианта (геном, ген, транскрипт и белок).3'-правило применяется также при описании изменений в повторениях (продлениях) одиночных остатков и в тандемных повторах (нуклеотидных или аминокислотных). Например, изменение TTT на TT описывается как g.3del (а не g.1del или g.2del). Это является следствием применения 3'-правила к предсказанной дупликации. Исключение:делеция или дупликация в области стыковки (слияния) экзона с экзоном при использовании c., r. или n.

Когда ген расположен на минусовой цепи, местоположение варианта нуклеотида может отличаться при описании на основе геномной или кодирующей эталонной последовательности ДНК. Согласно 3'-правилу NC_000023.10: g.2019099del описывает мононуклеотидную делецию T в гене *DMD*. На противоположной цепи NC_000023.10: g.2019099 привязан к нуклеотиду NR_002196.2: n.7. Однако, применяя 3'-правило на основе кодирующей эталонной последовательности ДНК, этот вариант следует описывать как NR_002196.2: n.7del (с привязкой к NC_000023.10: g.20190955).

Очевидно, что в научных текстах на русском языке не следует использовать кириллицу для обозначения нуклеотидных и аминокислотных остатков.

Референсная последовательность РНК

Предпочтительной референсной последовательностью РНК является LRG [9].

Когда на основе геномной референсной последовательности сообщается о вариантах с использованием префикса «r», следует указать используемый вариант транскрипта. Для LRG аннотированный вариант транскрипта обозначается описывается как **t1**, например LRG_199**t1**:r.11u>g. Для референсных последовательностей NC_ или NG_ используемый аннотированный транскрипт указывается непосредственно в скобках послерегистрационного номера, и номера версии. Например, NC_000023.10(NM_004006.2): r.357_358ins357 + 1_357 + 12 илиNG_012232.1(NM_004006.2): r.357_358ins357+1_357+12.

Нумерация нуклеотидов для референсной последовательности РНК соответствует нумерации ассоциированной кодирующей или некодирующей референсной последовательности ДНК. Например, нуклеотид r.123 относится к c.123 или n.123.

Кодирующая эталонная последовательность ДНК не содержит интронных последовательностей и поэтому не может использоваться для описания вариантов, влияющих на интронные последовательности.Референсная последовательность РНК включает весь транскрипт, исключая поли-А концы.

Референсная белковая последовательность

Предпочтительной референсной последовательностью белка является LRG[9].

Референсная последовательность белка должна точно соответствовать используемой эталонной последовательности ДНК и РНК. Когда на основе геномной эталонной последовательности

сообщается о вариантах с использованием префикса «p.», то следует указывать референсную изоформу белка. Для LRG аннотированная изоформа белка 1 описывается как **p1**, например, LRG_199**p1**:p.(Val25Gly).

Референсная последовательность белка должна представлять собой первичный продукт трансляции, а не процессированный зрелый белок, т.е. она должна включать исходный инициирующий метионин, любые сигнальные пептидные последовательности и т.п.

При описании белковых вариантов рекомендуется использовать трехбуквенный код для аминокислот. Названия нескольких аминокислот начинаются с одной и той же буквы (**A**la, **A**rg, **A**sn, **A**sp начинаются с **A;G**ln, **G**lu, **G**ly с **G;L**eu, **L**ys с **L;P**he, **P**ro с **P;T**hr, **T**yr с **T**). В однобуквенном коде эти буквы используются только один раз, его трудно запомнить, и это часто приводит к ошибкам. Поэтому для аминокислот рекомендуется использовать их трехбуквенные сокращённые названия.

Базовые элементы гена, его продуктов и их названия приведены на рисунке.

Основные используемые символы и операторы

В номенклатуре HGVS каждый символ имеет строгоопределенное значение(табл. 2 и 3).

Таблица 2

Основные символы и операторы, используемые в номенклатуре последовательностей ДНК, РНК и белков

Символ	Название	Значение	Пример
>	больше	замена (для оснований)	g.12345A>T или r.123a>u
*	звездочка	стоп-кодон	c.*32G>A ир.Trp41*
[ ]	квадратные скобки	аллель	
_	подчеркивание	диапазон	
;	точка с запятой	разделение нескольких изменений в одной аллели	g.[123456A>G;345678G>C] – для цис-положения g.[123456A>G];[345678G>C] – для транс-положения c.[29A>C(;)19_21inv] – фаза неизвестна
:	двоеточие	разделение идентификатореференсной последовательности и описания варианта	NC_000011.9:g.12345611G>A
,	запятая	разделение разных транскриптов /белков, определяемых одной аллелью	r.[123a>t,122_154del]
()	круглые скобки	указание на неопределенность и прогнозируемые последствия	g.(123456_234567)_(345678_456789)del, p.(Ser123Arg)
?	вопросительный знак	неизвестное положение	g.(?_234567)_(345678_?)del
^	карет (как отдельный знак)	или	c.(370A>C^372C>R) как обратная трансляция варианта p.Ser124Arg
{ }	фигурные скобки		g.24_65dup{46G>T}
=	равенство	Последовательность тестирована, но изменения не найдены	p.(Arg234=); g.19=; g.19_29=
/	косая черта (слэш)	мозаицизм	
//	двойной слэш	химеризм	
Интронные варианты			
+	плюс	положение в интроне, справа от 3'- конца акцепторного сайта сплайсинга	c.87+3; c.123+45A>G
-	минус	положение в интроне, слева от с 5'- конца сайта инициации трансляции или акцепторного сайта сплайсинга	c.124-56C>T; c.88-3 c.-12

Таблица 3

Сокращенные обозначения для основных типов вариантов последовательностей и примеры их использования

Обозначение	Название	Пример
del	делеция	c.76delA – делециядного нуклеотида; c.125_145del – делеция нескольких нуклеотидов
inv	инверсия	c.19_21inv
dup	дупликация	c.71dup
con	конверсия	g.42522624_42522669con42536337_42536382
ins	инсерция	c.44_45insGGTC
fs	фреймшифт	p.Arg456GlyfsTer17 (или p.Arg456Glyfs*17)
ext	экстенсия	p.Met1ext-5
	комплексы	g.21336760_21336761delinsAACA/c.100_101delinsAACA
	повторы	c.6955CAG[26] (or c.6955_6993dup) или(p.(Gln2319[26] или p.(Gln2319_Gln2331dup))

Для наглядности и компактности обозначения идентификатора NC_000023.10 опущены.

Для основных типов вариантов принят следующий порядок приоритетов. Когда вариант может быть описан с использованием нескольких классов, приоритетами являются; (1) замена, (2) делеция, (3) инверсия, (4) дупликация, (5) конверсия, (6) инсерция. Следовательно, когда вариант может быть описан как инверсия или замена, его следует описать как замену. Подобным образом, когда вариант может быть описан как дупликация или инсерция, предпочтительной является дупликация (табл. 4). Само собой разумеется, всегда следует упоминать файл используемой референсной последовательности.

Таблица 4

Примеры интерпретаций основных типов вариантов/изменений

Замена	
c.123A>G	Замена вcDNA:A в положении 123 заменен на G.
p.P252R	Замена в белке:пролин (P) в положении 252 заменен на аргинин (R).
Делеция	
c.546delT	Делеция T в положении 546.
c.586_591del	Делеция сегмента из шести оснований в положениях от 586 до 591.
p.F508del	Делеция фенилаланина (F) в положении 508.
Инверсия	
c.546_2031inv	Инверсия сегмента от положения 546 до положения 2031
g.32361330_32361333inv	Инверсия нуклеотидов от g.32361330 до g.32361333, ..CATCAGCCT.. инвертировано в ..CACTGACCT.
Дупликация	
c.546dupT	Дупликация T в положении 546.
c.586_591dup	Дупликация сегмента из шести оснований в положениях от586 до 591.
p.G4_Q6dup	Дупликация сегмента от глицина (G) в положении 4 до глутамина (Q) в положении 6.
Конверсия	
c.812_829con908_925	Замещение нуклеотидов от c.812 до c.829 нуклеотидами от c.908 до c.925.
Инсерция	
c.546_547insT	Инсерция Tмежду положениями 546 и 547.
c.1086_1087insGCGTGA	Инсерция GCGTGA между положениями 1086 и 1087.
p.K2_L3insQS	Инсерция пары глутамин-серин (QS) между лизином (K) в положении 2 и лейцином (L) в положении 3.
Индел	
c.142_144delinsTGG (p.Arg48Trp)	Делеция нуклеотидов от c.142 дос.144 (CGA не описано) замещена на TGG. Этот вариант можнотакже описать,как c.[142C>T;144A>G], т.е. как две замены.
Фреймшифт	
p.R83SfsX15	Аргинин (R) в положении 83 заменен на серин (S), длина фреймшифта составляет 15 аминокислотных остатков, включая стоп-кодон(X).
Повторы	
c.54GCA[23]	Повтор, содержащий 23 единицы GCA (секвенированных).
c.54_110(GCA)[23]	Повтор из 23 единиц, локализованный между положениями от c.54 до c.110. Повтор не секвенирован и может содержать другие повторы (например, ACA).
Сплайсинг	
Акцепторный сайт	
r.650_712del	Поврежден акцепторный сайт сплайсинга в экзоне 8 и активируется новый акцепторный сайт сплайсинга в положениях 712-713 и из транскрипта делетирована последовательность нуклеотидов от r.650 до r.712.
Донорный сайт	
r.778_831del	Поврежден донорный сайт сплайсинга в экзоне 8 и активируется новый донорный сайт сплайсинга в положениях 777-778 и из транскрипта делетирована последовательность нуклеотидов от r.778 до r.831.
Интронный вариант	
c.12-14	Делеция нуклеотида в положении -14 интрона, непосредственно предшествующих нуклеотиду в положении 12 кодирующей ДНК.
c.123+45A>G	Замена A на G в положении +45 интрона перед нуклеотидом в положении 123 кодирующей ДНК.
r.831_832ins831+1_831+60	Вследствие замены c.831+64T>A в интроне 8 создается более сильный донорный сайт сплайсинга (от положения 831+60 до 831+61) и в транскрипт вставляется (инсертируется) последовательность из положений 831+1 до 831+60.

Приведенными примерами тонкости и сложности современной номенклатуры вариантов последовательностей не исчерпываются, и следует обращаться на сайт[1], информация на котором регулярно обновляется. Но при цитировании авторы предлагают ссылаться на статью denDunnen и соавт., 2016 [2]. Дополнительные сведения можно почерпнуть в последующих публикациях denDunnen, 2016, 2017 [3, 4].

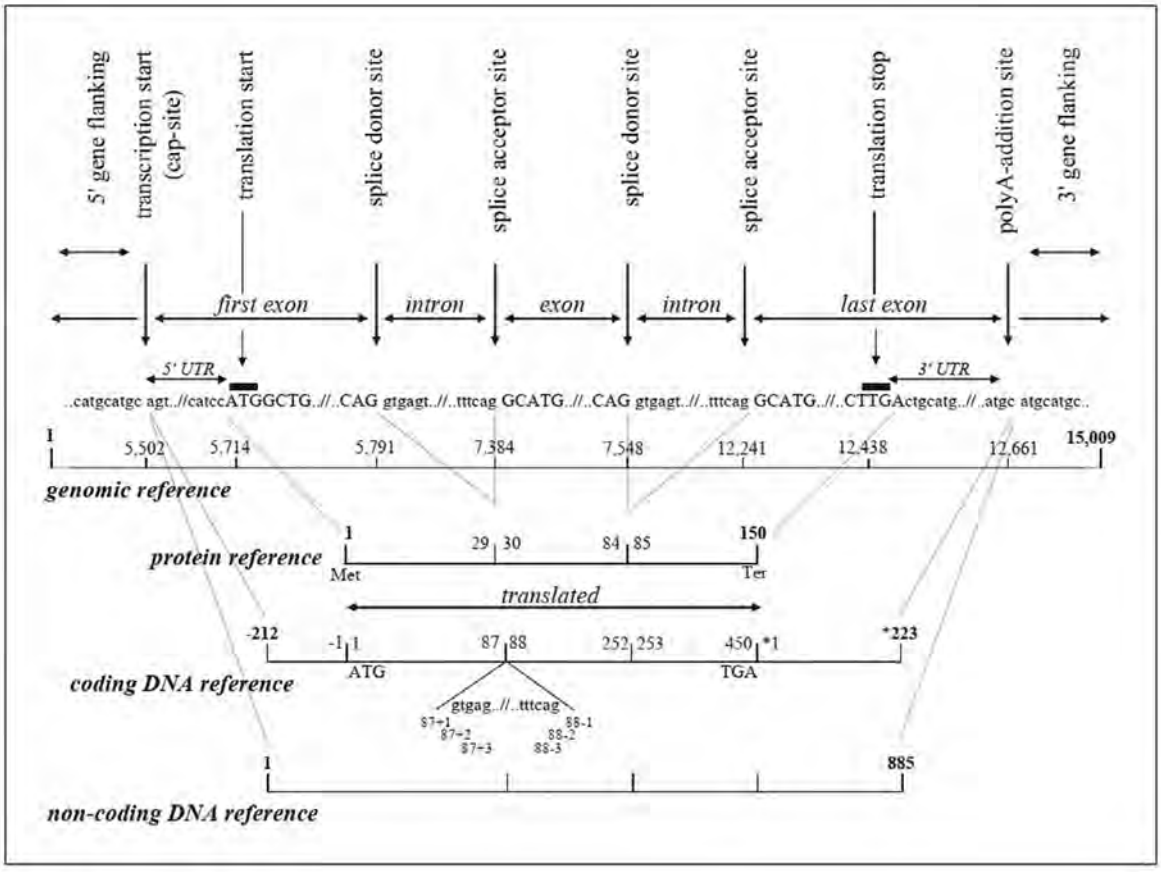


Рис. 1. Базовые элементы гена, его продукты и их названия (по denDunnenJ.T., 2016 [2, 3]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sequence Variant Nomenclature. Varnomen.hgvs.org. http://varnomen.hgvs.org/ Published 2019. Accessed September 8, 2019.

2. *den Dunnen J.T., Dalgleish R., Maglott D.R., Hart R.K., Greenblatt M.S., McGowan-Jordan J. et al*. HGVS Recommendations for the description of sequence variants: 2016 Update // Hum Mutat. 2016;37(6): 564-9. doi:10.1002/humu.22981.

3. *den Dunnen, J.T*. Sequence variant descriptions: HGVS nomenclature and Mutalyzer // Curr. Protoc. Hum. Genet. 2016; 90 (1): 7-13. doi:10.1002/cphg.2.

4. *den Dunnen J.T*. Describing sequence variants using HGVS nomenclature // Methods Mol Biol. 2017;1492:243-251.doi:10.1007/978-1-4939-6442-0_17.

5. HGVS. Facebook.com. https://www.facebook.com/HGVSmutnomen. Published 2019. Accessed September 8, 2019.

6. *Пушков А.А., Савостьянов К.В., Никитин А.Г*. Краткие рекомендации по подготовке рукописей, содержащих информацию о результатах молекулярно-генетических исследований // Вопросы современной педиатрии. 2018.№ 17(5).С. 364-366. doi:10.15690/vsp.v17i5.1951.

7. *Karki R., Pandya D., Elston R.C., Ferlini C*. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics // BMC Medical Genomics. 2015; 8(1):37. doi:10.1186/s12920-015-0115-z.

8. Sequence variant descriptions - Community Consultation 002a. Hgvs.org. http://www.hgvs.org/mutnomen/accepted002.html. Published 2019. Accessed September 8, 2019.

9. Genomic Locus Reference Genomic – LRG sequences provide a stable genomic DNA framework for reporting variants with a permanent ID and core content that never changes. Lrg-sequence.org. http://www.lrg-sequence.org/. Published 2019. Accessed September 8, 2019.

Глава 4.
СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ФАРМАКОГЕНОМИКЕ

Молекулярно-генетические исследования являются мощнейшим драйвером развития целого ряда научных областей, таких как биология, медицина, информатика, физика, химия, экономика, философия и т.д. Данное направление стало важной темой междисциплинарного диалога, в результате которого появились самостоятельные поддисциплины. Сложно себе представить раздел медицины, который бы не пережил своего бурного развития за последние два десятилетия благодаря применению молекулярно-генетических методов. Можно даже говорить о революционных, а не эволюционных изменениях в них. Психиатрия не стала исключением. Несомненно, со временем молекулярно-генетические методы войдут в рутинную психиатрическую практику.

Несмотря на высокие стандарты и требования, выдвигаемые медициной, интеграция молекулярно-генетического подхода проходит более чем успешно. Молекулярная диагностика занимает почти десятую часть рынка медицинских изделий для диагностики in vitro, является наиболее быстрорастущим сегментом, что позволяет ожидать дальнейшего развития этого направления диагностики.

Организация лаборатории для молекулярно-генетических исследований

Безусловно, работа с высокотехнологическим оборудованием, сложными методиками выдвигает особые требования к персоналу лаборатории и помещениям клинико-диагностической лаборатории. В настоящее время приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 23 апреля 2009г. №210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» утверждена номенклатура специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации, согласно которой специальность «Клиническая лабораторная диагностика» является основной специальностью, которую могут получить лица с высшим образованием по специальности: «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Стоматология», «Медицинская биохимия», «Медицинская биофизика», «медицинская кибернетика». Специальность можно получить путём обучения в интернатуре или ординатуре (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки Здравоохранение и медицинские науки»), или путем прохождения профессиональной переподготовки при наличии иных основных и требующих дополнительной подготовки специальностей (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 августа 2012 г. № 66н «Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путём обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях»).

Также действует приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018г. №145н «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист в области клинической лабораторной диагностики”». В нем специалисты, работающие в клинико-диагностической лаборатории, разделены на две категории. Биологи, химики-эксперты медицинской организации, врачи-лаборанты имеют допуск к исследованиям третьей категории сложности. При этом обозначено, что биолог –это специалист с высшим образованием – специалитет или магистратура по одной из специальностей: «Биология», «Физиология», «Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Микробиология». Химик-эксперт медицинской организации должен иметь высшее образование – специалитет или магистратура по одной из специальностей: «Биология», «Химия», «Фармация». Врач-лаборант должен иметь высшее (немедицинское) образование для специалистов, принятых на должность до 1 октября 1999 года. Врачи клинической лабораторной диагностики имеют доступ к исследованиям четвертой категории сложности, должны иметь высшее образование – специалитет по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия», «Фармация»

и подготовку в интернатуре и (или) ординатуре по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» или профессиональную переподготовку по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» при наличии подготовки в интернатуре и (или) ординатуре по одной из основных специальностей или специальности, требующей дополнительной подготовки; высшее образование – специалитет по специальности «Медицинская биохимия» для специалистов, завершивших обучение не ранее 2017 года. Также для обеих категорий сотрудников вводится особое условие допуска к работе –наличие свидетельства об аккредитации специалиста или сертификат специалиста.

Более сложным остается вопрос со специалистами по направлению подготовки «Лабораторная генетика». К сожалению, профессиональный стандарт для этой специальности так и не был разработан к настоящему времени.

Основной документ, регламентирующий штатное расписание, материально-техническое обеспечение, порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, – приказ №566н Министерства здравоохранения Российской Федерации. Согласно штатным нормативам психоневрологического диспансера, не имеющего в своей структуре стационарного подразделения (диспансерного отделения психиатрической больницы), предусмотрена одна ставка врача-лаборанта на 400–600 коек, но не менее одной должности в больницах на 200-ти и более коек. Это, безусловно, ограничивает доступ пациентов к исследованиям 4-й категории сложности, к которым имеют допуск только врачи клинической лабораторной диагностики. В приказе разработаны рекомендуемые штатные нормативы психиатрической больницы: врач клинической лабораторной диагностики один на 400–600 коек, но не менее одной должности в больницах на 200 и более коек; медицинский технолог, фельдшер-лаборант (медицинский лабораторный техник, лаборант) один на 150 коек. Данные нормативы требуют пересмотра, если в структуру клинико-диагностической лаборатории психиатрических учреждений планируется ввести молекулярно-биологическийблок. Отдельно стоит пересмотреть рекомендуемые списки оборудования. Действующий приказ Минздрава №380 от 25.12.1997 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» не дает актуальной информации. Наиболее полная информация, отражающая современные требования к оборудованию и помещениям, отражена в методических указаниях МУ 1.3.2569-09 Роспотребнадзора.

Полимеразная цепная реакция

Основные принципы и описание компонентов для проведения ПЦР были изложены в работе K. Kleppe и соавт. в 1971 году [1]. Однако авторы не сфокусировали внимание на возможности экспоненциального увеличения копий фрагментов исходной молекулы нуклеиновой кислоты. В 1983 году Kary Mullis предложил метод, в основе которого лежала цепная реакция полимеризации нуклеиновой кислоты, протекающая под действием повторяющихся температурных циклов. Названием данного метода стала ПЦР. Уже в 1985 году свет увидела статья, описывающая амплификацию участка гена бета-глобина[2]. Новый метод также быстро нашел применение в практической медицине: в 1989 году компанией Perkin Elmer (США) был разработан первый ПЦР-амплификатор и выпущен на рынок набор для амплификации GeneAmp PCR Reagent Kit. А в 1993 году открытие удостоили Нобелевской премии. В том же году исследователи предложили детектировать накопление целевых фрагментов в реальном времени. Данная модификация получила широкое распространение и стала известна как ПЦР в реальном времени. В дальнейшем возникло множество иных модификаций ПЦР: ПЦР с обратной транскрипцией, мультиплексная ПЦР, гнездовая ПЦРи др. В данном разделе будут кратко изложены основные механизмы, лежащие в основе ПЦР и ее модификаций.

ПЦР является методом ферментативной наработки in vitro определенных, относительно коротких фрагментов (размах длины от нескольких десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов) нуклеиновой кислоты. Данный метод, по сути, является повторением основных шагов, происходящих in vivo в ядре клетки, и имеющих название «репликация». В ходе нее также происходит ферментативная наработка новой копии исходной целой молекулы нуклеиновой кислоты. Как видно из определения, фермент и матричная нуклеиновая кислота являются ключевыми в данном процессе. Разберем строение нуклеиновой кислоты на примере ДНК. ДНК представляет собой двухцепочечную молекулу – биополимер, каждая цепь которой состоит из мономеров – нуклеотидов (рис.1) [9]. Нуклеотиды также имеют сложную структуру (рис. 2).

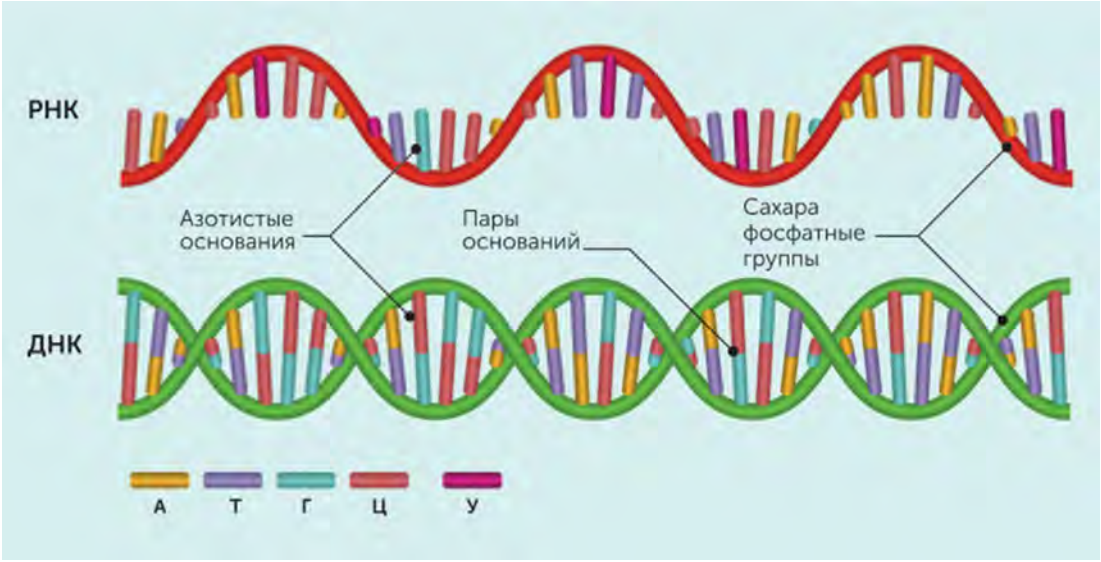


Рис. 1. Строение молекул ДНК и РНК

Молекулы состоят из линейно чередующихся в определенной последовательности 4-х типов нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания (Аденин (А), Гуанин (Г, G), Цитозин (Ц, С), Тимин (Т) в составе ДНК; А, Г, Ц и Урацил (У, U) — в составе РНК), молекулы углевода (для РНК — это рибоза, для ДНК — дезоксирибоза), остатка фосфорной кислоты — трифосфата. Нуклеотиды соединены между собой фосфодиэфирной связью между молекулами циклических углеводов [9]

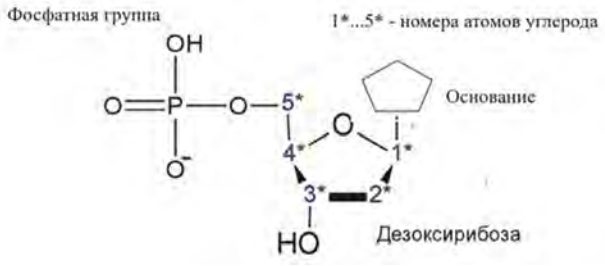


Рис.2. Структура нуклеотида молекулы ДНК

Нуклеотиды имеют в своем составе моносахарид пентозу – дезоксирибозу, фосфатную группу, присоединенную к углероду моносахарида в 5’ положении. Заключительным компонентом нуклеотида является одно из четырех азотистых оснований (аденин, тимин, цитозин, гуанин), образующих гликозидную связь с 1’ углеродом дезоксирибозы. Нуклеотиды формируют каждую из цепей путем присоединения фосфатной группы к 3’ атому углерода моносахарида. Кроме того, азотистые основания нуклеотидов способны формировать относительно слабые водородные связи между собой, причем однозначно: две связи между собой образуют аденин и тимин, три связи — цитозин и гуанин. С помощью этих связей две цепочки ДНК удерживаются относительно друг друга. Очевидно, что, имея лишь одну цепочку нуклеиновой кислоты, можно восстановить по ней строение второй цепи: аденину одной цепи должен соответствовать тимин, цитозину — гуанин, и наоборот. Данный подход является принципом комплементарности. Следовательно, каждая цепь будет являться основой для двух новых копий ДНК, идентичных родительской. В ходе репликации целый комплекс ферментов разрушает водородные связи между двумя цепочками, стабилизирует и удерживает их от повторного соединения.

Повторение данного процесса in vitro с помощью всего комплекса ферментов чрезвычайно сложно и дорого. В связи с этим было предложено элегантное решение – разрушать водородные связи путем нагрева. Это позволяло не только получить отдельные цепочки, но и предотвратить самопроизвольное восстановление водородных связей. Но это приводило к новой проблеме: большая часть ферментов, синтезирующих новую цепь ДНК-полимераз, не могла работать, присоединять нуклеотиды и формировать растущую цепь при высокой температуре. Решение нашли в 1975 году Т.Брок и Х.Фриз, они открыли Thermus aquaticus – грамотрицательную палочковидную экстремально термофильную бактерию, а в 1976 году из нее была впервые выделена Taq-полимераза. Преимуществом

данного фермента была способность стабильно работать при повышенных температурах (оптимум 72–80 °С). Исторически это один из первых ферментов, используемых для постановки ПЦР. Используя различные ДНК-полимеразы или даже их комбинации, можно получить различные варианты ПЦР.

ДНК-полимеразы – ферменты, которые катализируют реакцию полимеризации цепи ДНК из мономеров при участии энергии АТФ. Выделяют три типа полимераз: ДНК-зависимая ДНК-полимераза (требует наличия матричной цепи ДНК и участка-затравки), РНК-зависимая ДНК-полимераза, или обратная транскриптаза (требует наличия матричной цепи РНК и участка-затравки) и матрично-независимая ДНК-полимераза. Основные критерии, которыми должна обладать полимераза, – высокая процессивность (способность быстро формировать длинный участок растущей цепи) и высокая точность. В настоящее время в ПЦР применяются полимеразы, полученные из эукариот, прокариот, а также синтетические ферменты.

Taq-полимераза – фермент, представляющий собой полипептидную цепь с молекулярной массой около 95 кДа. Это высокопроцессивный фермент при оптимальной температуре реакции в 75–80 градусов Цельсия, скорость синтеза составляет около 150 пар нуклеотидов в секунду. Taq-полимераза обладает 5’-3’-экзонуклеазной (замещающей) активностью, но при этом у нее отсутствует 3’-5’-экзонуклеазная (корректирующая) активность. Синтезируемые с помощью Taq-полимеразы фрагменты ДНК содержат 3’-концевой выступающий нуклеотид (как правило, аденозин). Это свойство нашло применение в биоинженерных технологиях: клонирование продуктов ПЦР в специально подготовленные линеаризованные векторы с 3’-выступающим тимидином. Taq-полимераза по праву заслужила звание молекулы года по версии журнала Science 1989 года.

В случаях, когда в эксперименте требуется достичь высокой точности синтеза, жертвуя скоростью (направленный мутагенез, приготовление библиотек ДНК для последующего секвенирования, высокоточная амплификация фрагментов ДНК для клонирования), используют полимеразу, выделенную из Pyrococcus furiosus – Pfu-полимеразу. Pfu-полимераза обладает 3’–5’-экзонуклеазной (корректирующей) активностью. Сравнение точности полимераз показало, что Pfu-полимераза в 11–12 раз точнее, чем Taq-полимераза.

Классическая ПЦР позволяет дать ответ, присутствует ли определенный фрагмент ДНК в образце пробы, а также охарактеризовать его количество в ней. Однако это не позволяет сделать множество чрезвычайно важных выводов, например, как активно экспрессируется ген, участок которого мы детектируем. Также в ходе эволюции часть организмов (вирусы) закрепила в качестве основного носителя наследственной информации РНК, и классическая ПЦР не может с ней работать. Вновь благодаря замене фермента удалось решить эти проблемы. РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная траскриптаза) осуществляет перевод РНК в кодирующую ДНК. Обратная транскриптаза (reverse transcriptase – RT) была открыта в 1970 году [3]. Её температурный оптимум работы на 40–50 градусов Цельсия ниже, чем у Taq-полимеразы. Кроме того, она обладает РНКазной активностью – способностью разрезать РНК, что не позволяло получить длинные фрагменты. Исторически одной из первых обратных траскриптаз стал фермент AMV RT. Данный фермент был получен из ретровирусов, впоследствии оказалось, что многие их ревертазы допускают большой процент ошибок присоединения: примерно одна ошибка на 600 оснований[4]. Однако уже в 1989 году получен фермент M-MLV RT, в котором была удалена активность РНКазы H [5]. Это значительно увеличило точность присоединения. Производители рекомендуют использовать AMV RT для одностадийной и двустадийной ПЦР-РВ, количественной ПЦР-РВ, для обратной транскрипции фрагментов до 5 тыс. п. н. M-MLV H-RT рекомендуют использовать для приготовления библиотек ДНК обратной транскрипцией длинных молекул РНК.

Следующими обязательными компонентами для проведения полимеразной цепной реакции являются ионы Mg^{2+} и дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (dNTP). Ионы Mg^{2+} и dNTP формируют растворимые комплексы и являются субстратом для ДНК-полимераз.

Заключительным компонентом ПЦР являются праймеры (рис. 3)[9]. Праймеры – это искусственно синтезированные олигонуклеотиды, имеющие, как правило, размер от 15 до 30 нуклеотидов, идентичные соответствующим участкам ДНК-мишени. Они играют роль начала вновь синтезируемого фрагмента. Узнавая специфический участок матричной цепи, праймер присоединяется (отжигается) к нему, а в дальнейшем к праймеру достраивается новый фрагмент в направлении 5’–3’.

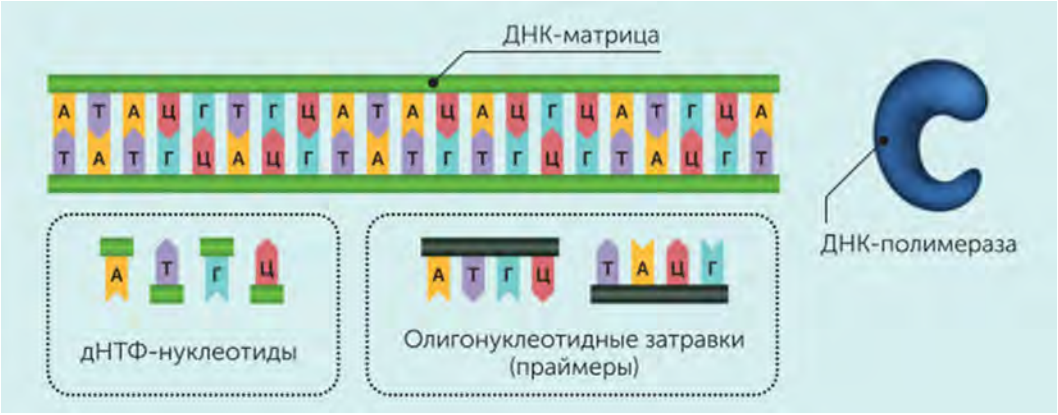


Рис.3. Компоненты полимеразной цепной реакции [9]

Определившись с составом реакционной смеси, можно проводить ПЦР. Исходная молекула ДНК разделяется на две матричные цепи и по завершении 1-го цикла к каждой цепи ДНК-полимераза достраивает синтезированный фрагмент. Затем уже обе молекулы ДНК разделяются, каждая на две цепи, и достраиваются до 4 молекул. Такой процесс накопления описывается формулой $N_n = N_o(1+E)^n$, где N_n – конечное число молекул ДНК; N_o – начальное число копий ДНК; n – количество циклов; E – эффективность. Эффективность изменяется в диапазоне от 0 до 1. Так, при максимальной эффективности число копий фрагментов ДНК будет удваиваться с каждым циклом, при минимальной эффективности — оставаться неизменным (рис. 4).

В ходе каждого цикла матричная ДНК должна распасться на 2 цепочки, праймеры должны узнать на цепочках специфические участки, а затем ДНК-полимераза достроит новую цепь. Каждый

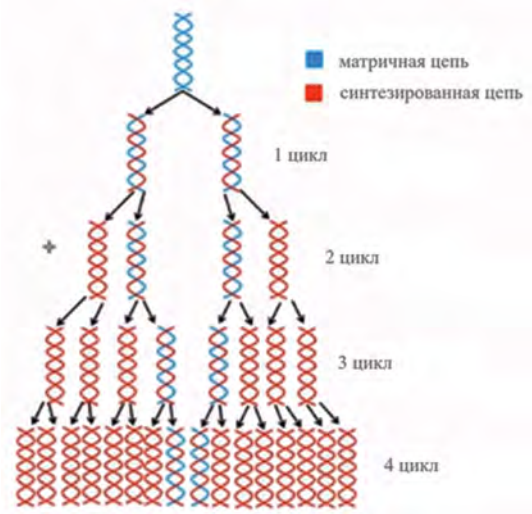


Рис.4. Схема накопления продуктов ПЦР

из этих процессов протекает в своем температурном диапазоне. Стадия разделения цепей ДНК носит название стадии денатурации и протекает при температуре 93–96°С. Затем смесь охлаждается, до температуры, при которой праймер может присоединиться (отжечься) к каждой из двух цепей. Оптимум температуры составляет 40–75 °С и зависит от свойств самого праймера. После этого наступает стадии синтеза цепи, стадия элонгации, оптимум температуры зависит от выбранной ДНК-полимеразы. Далее реакционная смесь вновь переходит в стадию денатурации (рис. 5)[9]. Следует помнить, что число циклов ограничено свойствами ДНК-полимеразы и концентрацией компонентов реакционной смеси.

Исходя из вышеперечисленного, критически важно, чтобы температура реакционной смеси точно и быстро изменялась в соответствии со стадией цикла. Реализует изменение температуры прибор под названием амплификатор. Термостатирование пробирок с реакционной смесью в амплификаторе может осуществляться потоком воздуха, потоком или погружением в жидкость, либо за счет плотного контакта с твердым веществом с хорошей теплопроводностью. Основными характеристиками амплификатора являются скорость изменения температурного режима, а также точность определения температуры внутри пробирки.

В настоящий момент наиболее часто используются следующие подходы к детекции:

- электрофорез в геле агарозы или полиакриламида;
- гибридизационно-флуоресцентная детекция;
- гибридизационно-ферментный анализ (ГИФА);
- хромато-масс-спектрометрический анализ.

Выбор метода детекции продуктов амплификации определяется рядом факторов.Во-первых, конечным количеством анализируемого про-

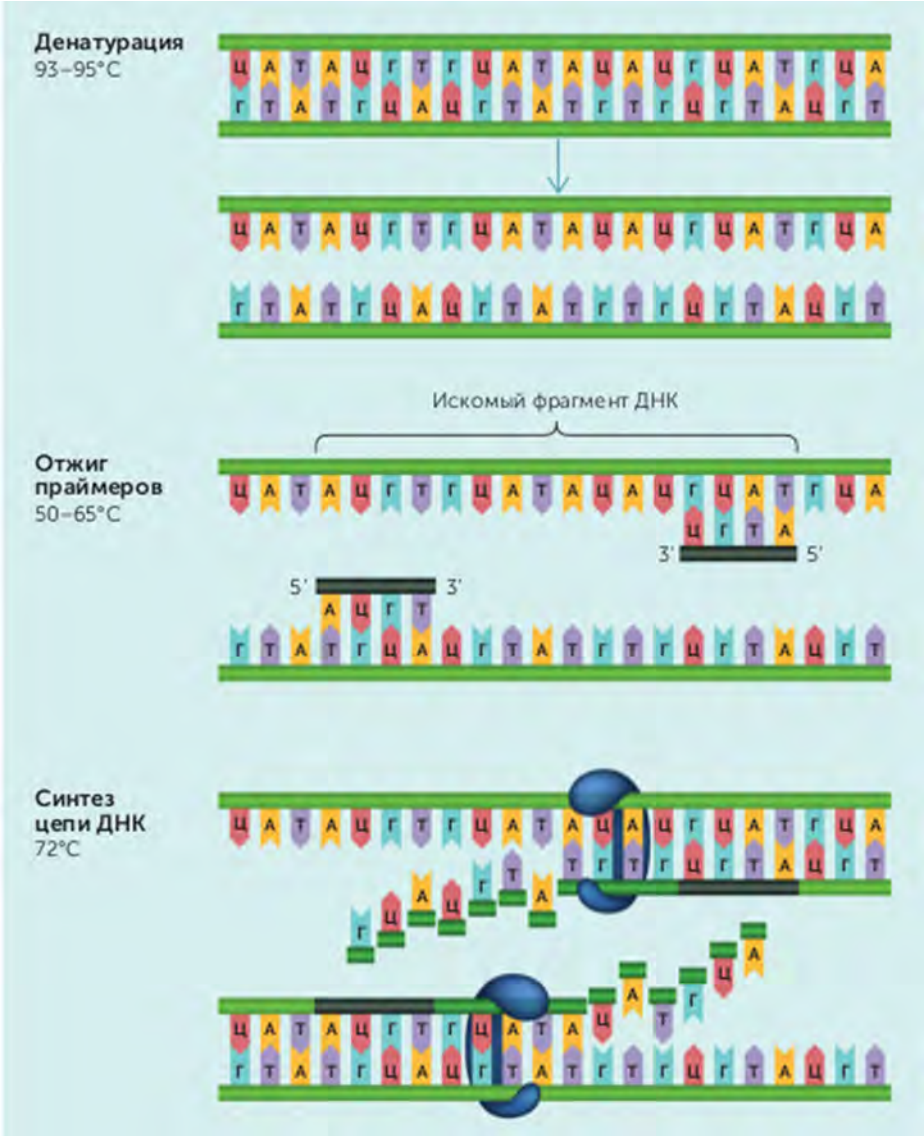


Рис. 5. Схема полимеразной цепной реакции [9].

дукта амплификации. Во-вторых, при выборе метода детекции необходимо учитывать размер амплифицируемого фрагмента (фрагментов) нуклеиновой кислоты и гетерогенность анализируемой смеси (если одновременно амплифицируемых фрагментов больше одного). В-третьих, в зависимости от решаемой задачи может потребоваться не только информация о размере фрагментов, но и более детальная информация об их первичной последовательности и, следовательно, более сложные методы анализа продуктов амплификации. Наконец, важным фактором, определяющим выбор метода детекции, является экономическая целесообразность — соответствие себестоимости метода диагностической ценности (информативности) получаемому результату.

Электрофорез в геле является одним из наиболее классических методов детекции. По окончании реакции содержимое реакционных пробирок вносят в лунки, сделанные в геле. Гель, как правило, готовится из агарозы или полиакриламида, также к нему добавляется бромистый этидий, для дальнейшего просвечивания. Затем в гель опускаются электроды и подается напряжение. Поскольку ДНК является заряженной молекулой, фрагменты начинают двигаться в электрическом поле, разделяясь в зависимости от массы фрагмента. По окончании разделения гель просвечивается и наблюдается трек движения молекулы ДНК и контрольного образца заданной массы.

Гибридизационно-флуоресцентная детекция представляет собой вариант классической ПЦР, где к паре праймеров, ограничивающих амплифицируемый фрагмент, добавляется зонд с флюорисцентной меткой. При этом зонды комплементарны выявленному фрагменту. После

присоединения зонда метка под действием света определённой длины волны начинает испускать свет большей длины волны, который детектируется оптической системой амплификатора. Большим преимуществом данного метода является возможность детекции результатов в реальном времени, возможность детекции в закрытой пробирке, а также проведения мультиплексной ПЦР: к разным участкам ДНК присоединяются свои праймеры и зонды, каждый из которых работает на своей длине волны, что позволяет детектировать сразу несколько различных молекул ДНК.

Использование гибридизационно-ферментный анализ для детекции продуктов амплификации в настоящее время не имеет большого значения, главным образом из-за высокой трудоемкости и контаминационной опасности, большого количества требующегося расходного материала и недостаточно высокой производительности даже при использовании роботизированных комплексов [6].

Применение хромато-масс-спектрометрии для анализа продуктов амплификации для целей рутинной молекулярной диагностики экономически неоправданно вследствие высокой стоимости оборудования и его обслуживания [7]. Однако данный метод с успехом применяется при анализе различных метагеномов и даже при подборе специфических препаратов для лечения опухолей.

В настоящее временя, в психиатрической практике наиболее важным применением ПЦР является определение однонуклеотидных замен, а также оценка экспрессии определенных генов. В тоже время необходимо подчеркнуть, что данные методики не являются золотым стандартом диагностики в фармакогенетике, а результаты таких анализов рекомендуется подтверждать методом секвенирования.

Секвенирование по Сенгеру

Секвенирование объединяет в себе группу методов, основанных на понуклеотидном определении состава участка нуклеиновой кислоты. В 1977 году Фредерик Сенгер усовершенствовал метод «плюс-минус секвенирование», создав метод дидезоксисеквенирования, или «метод терминаторов», более известный как метод Сенгера. В 1980 году Фредерик Сенгер был удостоен Нобелевской премии по химии.

В основе метода лежит использование «модифицированных нуклеотидов» – дидезоксинуклеозидтрифосфатов. Данные нуклеотиды являются субстратом ДНК-полимераз, однако вследствие отсутствия в 3` положении -ОН группы они ограничивают дальнейший рост цепи. Также каждый из 4 видов дидезоксинуклеозидтрифосфатов несет свой флуоресцентный краситель. Технически реакция полностью повторяет ПЦР, однако в каждом цикле реакции образуются молекулы ДНК, где синтез комплементарной цепи остановлен включением модифицированного нуклеотида. К концу ПЦР исследователь получает полный набор неполных продуктов реакции, где каждая синтезируемая цепь ограничена модифицированным нуклеотидом. Данная смесь разделяется методом электрофореза в геле. Каждый фрагмент имеет массу, различную ровно в один нуклеотид, при этом в электрическом поле фрагменты выстраиваются в отсортированном порядке. Детектируя сигналы, можно понуклеотидно восстановить исследуемую последовательность.

Секвенирование нового поколения

Определение последовательности нуклеиновых кислот методом высокопроизводительного секвенирования представляет собой параллельное прочтение огромного числа коротких фрагментов исходной ДНК. Общий процесс можно представить в виде следующих стадий: разрушение длинной молекулы ДНК с получением множества фрагментов определённой длины; присоединение к каждому фрагменту известных последовательностей – адаптеров; амплификация каждого фрагмента; определение последовательности фрагментов; биоинформатический анализ данных, позволяющий собрать из прочтений коротких фрагментов длинную последовательность.

Фрагментировать ДНК можно физическими или энзиматическими методами (рис. 6)[9]. Физические методы обладают большей воспроизводимостью.В качестве физических методов используют соникацию (разрушение ультразвуком), небулизацию (пропускание через микроотверстие), гидроширинг (гидродинамическое воздействие). Энзиматические методы предполагают использование ферментов – эндонуклеаз, разрезающих молекулу ДНК в определённых участках.

Качество «разрезки» зависит от качества исходного материала, количества используемых эндонуклеаз и температурного режима реакций. Следует отметить, что длина получаемых фрагментов в обоих подходах – величина случайная, имеющая нормальное распределение. В связи с этим, перед дальнейшей работой следует разделить фрагменты на гель-электрофорезе, чтобы оставить фрагменты желаемой длины.

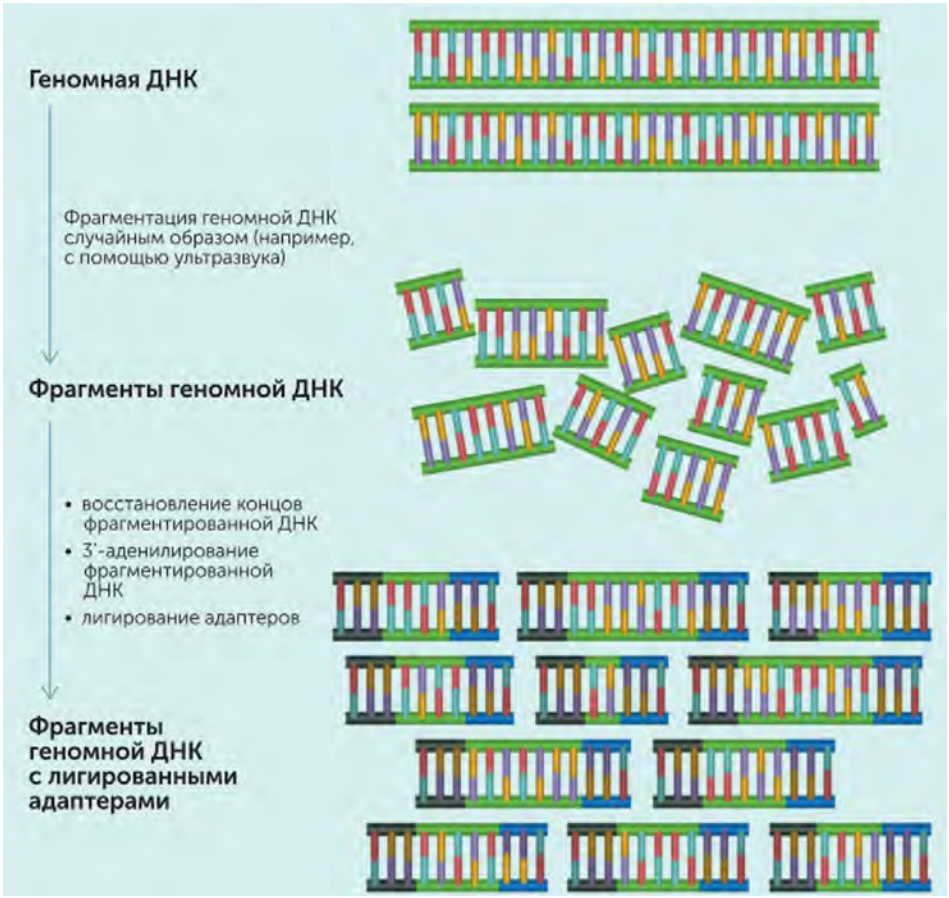


Рис.6. Фрагментация ДНК [9]

После получения фрагментов нужной длины проводится лигирование адаптеров, с которых начнется амплификация и секвенирование. Ключевым этапом является одновременная наработка множества разных по составу фрагментов ДНК так, чтобы получаемые пулы ампликонов были локализованы в одной точке. Для этого используется мостиковая или эмульсионная ПЦР. Принцип мостиковой ПЦР заключен в проведении реакции с праймерами, закрепленными на подложке. После этапа денатурации фрагмент снова взаимодействует с праймером на подложке, образуя дугу между двумя точками на подложке. Эмульсионная ПЦР позволяет амплифицировать ДНК на покрытых праймерами микросферах так, что каждая микросфера оказывается «облеплена» только одним типом фрагментов.

Пиросеквенирование

В 1996 году Мустафа Рональди и Пол Нирен опубликовали метод секвенирования ДНК, в основе которого лежит детекция пирофосфата, освобождающегося в результате присоединения нуклеотида к растущей цепи.

Первым этапом является создание иммобилизованной на твердой фазе клональной библиотеки одноцепочечных фрагментов ДНК. После этого реакция протекает по принципу классической ПЦР с небольшой модификацией: в реакционную среду поочередно подается один из 4 типов дНТФ. В случае если на матричной цепи следующий за праймерным участком нуклеотид комплементарен добавленному, ДНК-полимераза присоединяет его, формирует фосфодиэфирную связь с отщеплением пирофосфата. Он активирует каскад химических реакций, в результате которых возникает световой сигнал, интенсивность которого пропорциональна числу нуклеотидов (если несколько нуклеотидов в цепи идут один за одним). Световой сигнал улавливается детектором, записывается в пирограмму, которая затем программно расшифровывается в последовательность нуклеотидов. Не вовлеченные в синтез нуклеотиды и АТФ деградируют посредством апиразы, затем добавляется следующий нуклеотид.

Полупроводниковое секвенирование

Полупроводникое секвенирование – это метод определения последовательности, основанный на детекции протонов, выделяющихся в ходе синтеза ДНК. Процесс в целом похож на

пиросеквенирование. Вначале любым из методов создается иммобилизованная на твердой фазе клональная библиотека одноцепочечных фрагментов ДНК. Затем реакция протекает как и пиросеквенирование, однако детектируется не пирофосфат, а протон. Выделяемый протон локально изменяет кислотность, изменение детектируется сенсором. Как и пиросеквенирование, полупроводниковое секвенирование вызывает трудности с определением гомополимерных участков (пример, TTTTTTTTTTT), сигнал теряет дискретность. Одним из преимуществ данного метода является отсутствие дорогостоящей системы оптической детекции.

Биочипирование

А.Д. Мирзабеков и его научная группа проводили исследования, затрагивающие методы получения сиквенса ДНК. В седедине 1980-х годов их работы привелик открытию метода биочипирования, или гибридизации ДНК на биочипе [8]. На плоской поверхности биочипа (микроэррея) иммобилизуют короткие олигонуклеотиды известной структуры в виде индивидуальных пятен, а анализируемая проба ДНК (предварительно помеченная флуоресцирующим красителем) вносится в гибридизационный раствор, находящийся непосредственно на поверхности подложки. Термодинамические характеристики образующихся дуплексов между анализируемой ДНК и олигонуклеотидами можно оценить по интенсивности флуоресценции соответствующих пятен на поверхности биочипа, что в свою очередь позволяет оценить степень гомологии отдельных участков ДНК и в конечном итоге определить последовательность всей ДНК с помощью математических (компьютерных) методов обработки данных [9].

Секвенирование синтезом

В 1988 году Ш. Баласубраманиан и Д. Клеинерман разработали технологию секвенирования синтезом. В основе метода лежал циклический процесс: внесение всех типов нуклеотидов в проточный чип с ПЦР-колониями на твердой фазе, образованными с помощью «мостиковой» ПЦР (рис.7) [9]; включение меченого нуклеотида ДНК-полимеразой; детекция флуоресценции от каждой ПЦР-колонии; снятие 3` блока и флуорофора с концевого нуклеотида. Повторение этих циклов позволяет узнать последовательность в коротких фрагментах, а затем собрать из них искомую последовательность нуклеотидов ДНК.

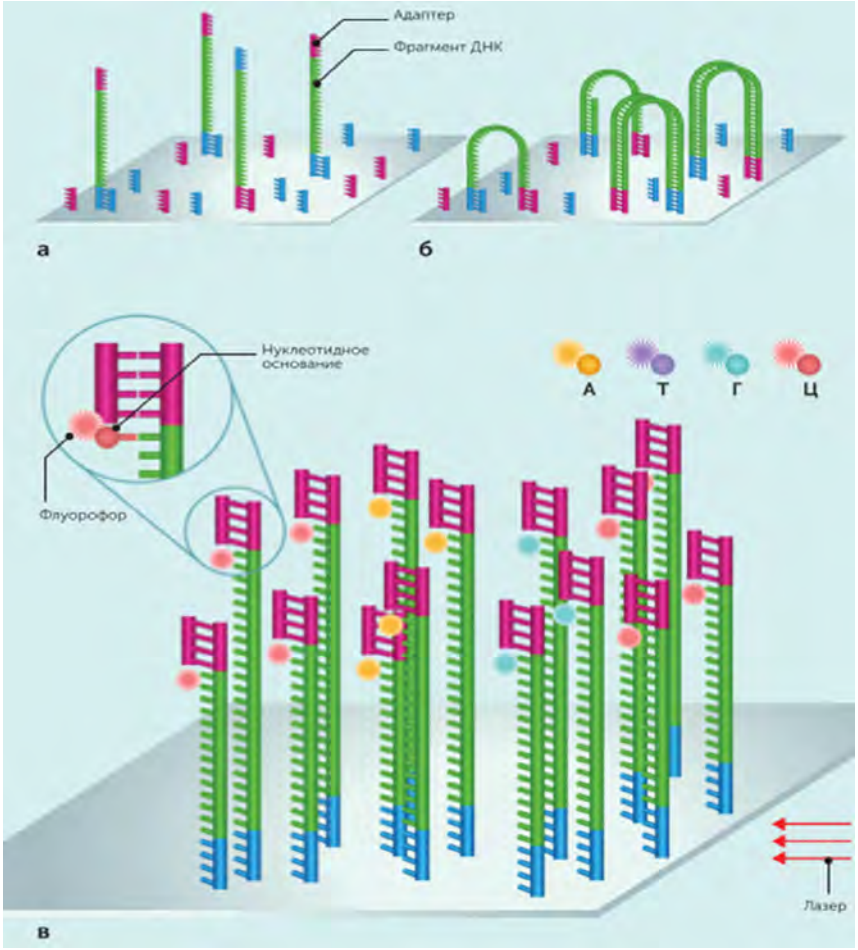


Рис.7. Технология мостиковой полимеразной цепной реакции [9]

Одномолекулярное секвенирование длинных фрагментов

Логическим развитием секвенирования множества коротких фрагментов является секвенированиедлинных фрагментов. Такой подход сильно облегчает анализ конечных данных. Осуществлять супердлинные прочтения позволяют высокопроизводительные секвенаторы третьего поколения. К ним относятся приборы американской компании PacBio (Pacific Biosciences), а также приборы британской компании Oxford Nanopore Technologies.

Секвенирование на приборах PacBio осуществляется с помощью одномолекулярного синтеза с детекцией процесса в реальном времени одной молекулы ДНК. Реакция синтеза происходит в небольших ячейках (объем измеряется пиколитрами). Если в рассмотренных ранее примерах небольшие фрагменты ДНК фиксируются на материальном носителе, а синтезирующая вторую цепь полимераза двигается вдоль неподвижной цепи ДНК, то в данной технологии, напротив, зафиксировано положение ДНК-полимеразы на дне ячейки, а продвигается находящаяся в растворе длинная молекула ДНК. К основанию ячейки подходит оптический волновод, который регистрирует сигнал флуоресценции, возникающий при включении меченого нуклеотида ферментом в растущую цепь. При встраивании нуклеотида в цепь происходит отщепление флуоресцентной метки, при этом измеряется только флуоресценция под сенсором.

История секвенирования нанопорами берет начало с 1989 года, когда Дэвид Димер создал основные принципы работы. Метод секвенирования заключается в «протаскивании» интактной молекулы ДНК через нанопоры, расположенные на поверхности липидной мембраны, заключенной в реакционную камеру. Нанопоры представляют собой белок α-hemolysin. Мембрана, несущая нанопоры, разграничивает камеры, к которым подводятся электроды. Расплетенная цепь молекулы ДНК проходит через пору, при этом разные основания отрицательно заряженной цепи ДНК вызывают различные флуктуации ионного тока. Флуктуации измеряются прибором и в итоге преобразуются в информацию о последовательности нуклеотидов цепи. Ключевыми преимуществами данной технологии являются небольшой размер требуемого оборудования (прибор сопоставим по размерам с flash-носителем), относительная дешевизна оборудования и реагентики. К минусам стоит отнести не высокие аналитические свойства системы, которые, однако, продолжают совершенствоваться.

Таким образом, секвенирование по Сенгеру в настоящее время является золотым стандартом диагностики. В то же время секвенирование следующего поколения приближается по аналитическим и ценовым показателям к прямому секвенированию. В связи с этим следует ожидать массового внедрения в клинико-диагностическую практику секвенирования следующего поколения, что позволит расширить диагностические возможности медицины. В рамках психиатрии секвенирование следующего поколения поможет установить влияние отдельных групп генов и их полиморфных вариантов на развитие психических расстройств, проводить оптимальный подбор терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kleppe K, Ohtsuka E, Kleppe R, Molineux I, Khorana H*. Studies on polynucleotides // J Mol Biol. 1971; 56(2): 341-361. doi:10.1016/0022-2836(71)90469-4

2. *Saiki R, Scharf S, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H. et. al.* Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia // Science. 1985; 230(4732): 1350–1354. doi:10.1126/science.2999980

3. BALTIMORE D. Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses // Nature. 1970; 226(5252): 1209-1211. doi:10.1038/2261209a0.

4. *Pathak V*. Retroviral mutation rates and reverse transcriptase fidelity // Frontiers in Bioscience. 2003; 8(4): d117-134. doi:10.2741/957.

5. *Kotewicz M, Sampson C, D'Alessio J, Gerard G*. Isolation of cloned Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase lacking ribonuclease H activity.

6. *Шипулин Г.А., Богословская Е. В., Цыганова Г. М. и др*. Отечественная ПЦР-тест-система для количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. №1. С. 40–43.

7. *Ly N, Tokarz R, Mishra N, Sameroff S, Jain K, Rachmat A.* Multiplex PCR analysis of clusters of unexplained viral respiratory tract infection in Cambodia // Virol J. 2014; 11(1). doi:10.1186/s12985-014-0224-x

8. *Khrapko K, P. Lysov Y, Khorlyn A, Shick V, Florentiev V, Mirzabekov A*. An oligonucleotide hybridization approach to DNA sequencing // FEBS Lett. 1989; 256(1-2): 118–122. doi:10.1016/0014-5793(89)81730-2

9. Молекулярная диагностика инфекционных заболеваний / Под редакцией В.И. Покровского, Г.А. Шипулина и др. М.: РИПОЛ-классик. 654 с. ISBN 978-5-386-12296-6.

Кризис воспроизводимости результатов научных исследований, его истоки

Мировое научное сообщество взбудоражено многочисленными научными публикациями, неоспоримо свидетельствующими о плохой воспроизводимости результатов биомедицинских (и не только) исследований. Кризис воспроизводимости становится системной проблемой современной биомедицины. Вырисовывается причинно-следственная последовательность: неопределенность–непредсказуемость–невоспроизводимость.

В генетических и геномных исследованиях низкая воспроизводимость результатов во многом связана сих принципиальной непредсказуемостью, обусловленной неопределенностью взаимоотношений внутри триады генотип–среда–фенотип, в которой большую роль играют неконтролируемые нелинейные (неаддитивные) взаимодействия ген–среда и ген–ген, проявляющиеся в таких фундаментальных явлениях, как экспрессивность, пенетрантность, норма реакции, плейотропия.

Многие установленные локусы предрасположенности к болезням имеют тенденцию быть плейотропными.

В становление одного и того же признака могут быть вовлечены несколько генов, и в то же время один и то же ген может влиять на становление многих признаков (рис. 1).

Один и тот же генотип может усиливать проявление одного признака, и одновременно он же способен ослаблять проявление другого, не менее жизненно важного признака. Например, один и тот же генотип может оказаться предрасполагающим к развитию данного заболевания, но одновременно он же может оказаться протективным в отношении другого заболевания (плейотропия). На рисунке 2 представлена схема участия множества генов в развитии болезни Крона [1].

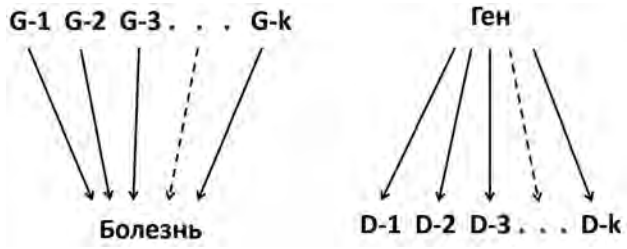


Рис. 1. Схема многообразных взаимоотношений между генами (**G**) и признаками (**D**)

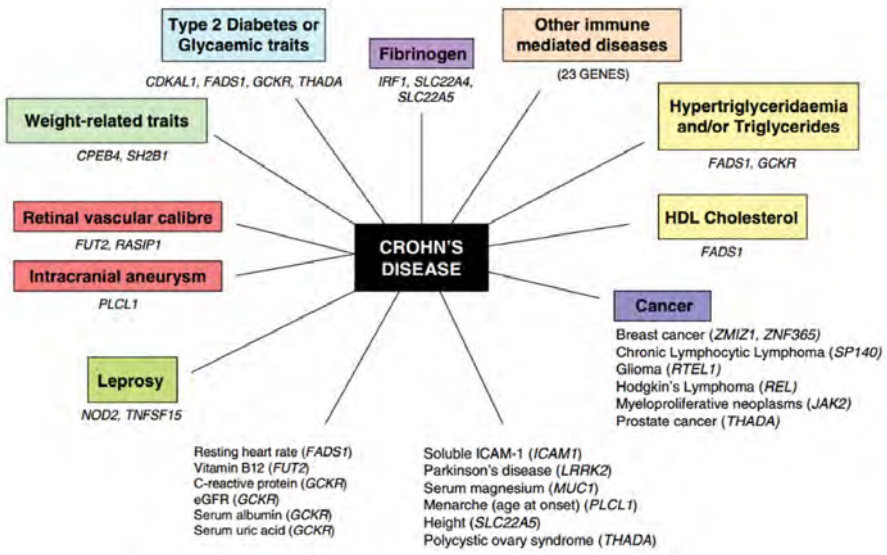


Рис. 2. Иллюстрация «избыточного» плейотропного действия генов, связанных с болезнью Крона [1].

Одним из основных источников неопределенности и низкой предсказательной способности в генетической предрасположенности следует признать плейотропию – часто один и тот же генотип оказывается предрасполагающим к различным заболеваниям и синдромам. Очевидно, что плейотропия может быть *разнонаправленной*. Это, пожалуй, наиболее правдоподобное и едва ли не единственное объяснение высокой популяционной частоты многих, вроде бы несомненно предрасполагающих аллелей. Одна из аллелей какого-либо гена может оказаться предрасполагающей к одной болезни, однако другая аллель может оказаться предрасполагающей к другой болезни или оказывать противоположное действие в разных группах риска.

Например, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) не только является монитором артериального давления, но и участвует в процессе оплодотворения, в образовании иммунных клеток, в развитии атеросклероза. Его высокая экспрессия в макрофагах иммунных клеток предотвращает образование злокачественных опухолей. Поэтому использование ингибиторов АПФ может вызвать рак и болезнь Альцгеймера. Вследствие этого различные его аллели гена *ACE* проявляют широкое, зачастую противоположное плейотропное действие [2]. В частности, в гене *ACE* аллель *D* (делеция) считается предрасполагающей к сердечно-сосудистым заболеваниям, а аллель *I* (инсерция) оказывается предрасполагающей к болезни Альцгеймера. Делеция*GSTT1*0* считается предрасполагающей к различным формам рака у курящих, но защитной для некурящих. Кровопотери при травмах, родах, менструациях у гетерозигот по аллели *Leiden V* значительно ниже, чем у женщин без этой аллели.

Известная аллель гена С-С-рецептора хемокина 5 *CCR5*Δ32* может быть полезной для ее носителя при некоторых инфекциях (например, ВИЧ-1, возможно, при оспе), но вредна при других (например, клещевой энцефалит, вирус лихорадки Западного Нила). В гомозиготном состоянии *CCR5*Δ32* приводит к невозможности присоединения вируса ВИЧ к Т-клетке, но сильно увеличивает восприимчивость организма к лихорадке Западного Нила, проявляет побочные эффекты при целиакии и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы у пациентов с диабетом 1-го типа. Потеря *CCR5* оказывается благоприятной для рассеянного склероза, спонтанного клиренса вируса гепатита С и хронического и агрессивного периодонтита. Это объясняется тем, что *CCR5* явно участвует в иммунной системе человека, трудно оценить его потенциальные побочные эффекты. Например, вариант *CCR5*Δ32* оказывает значительное влияние на ревматоидный артрит (РА), болезнь Стилла (БС), ишемическую болезнь сердца (ИБС), ИБС без реваскуляризации, стеноз позвоночника и бронхит. Примечательно, что среди этих шести заболеваний эффекты делеции *CCR5*Δ32* на аутоиммунные (РА и БС) и на остальные перечисленные заболевания имеют противоположные направления. Делеция*CCR5*Δ32* оказывается высоко плейотропной и потенциально способна увеличивать восприимчивость к другим заболеваниям, более распространенным, нежели ВИЧ. Создается впечатление, что делеция *CCR5*Δ32* приносит больше вреда, чем пользы.

Впечатляющими явились результаты недавней масштабной систематизации информации о генотипировании и регистре смерти 409 693 человек британского происхождения для исследования физических эффектов аллели *CCR5*Δ32*. По полученным оценкам генотипа, Δ32/Δ32 оказывает вредный эффект: показатель смертности от всех причин у лиц, гомозиготных по аллели Δ32, составил 20% (рис. 3).

Особенно остро проблема разнонаправленной плейотропии встает в связи с попытками редактировать геном человека. «Исправление» аллели или генотипа, «вредных» («патогенных») в отношении одной болезни, может привести к непредсказуемым негативным последствиям в отношении других болезней [3].

В британском биобанке были собраны сведения о 409 693 человек британского происхождения в возрасте от 41 до 76 лет на предмет влияния *CCR5*Δ32* на уровень смертности. Различий между людьми, гетерозиготными по *CCR5*Δ32* и дикого типа, обнаружено не было (обе эти группы окрашены синим цветом). Напротив, люди, гомозиготные по *CCR5*Δ32* (серый цвет), имели уровень смертности на 20% выше [4].

Известны гены-рекордсмены по плейотропии.

*Ген VDR– ген-рецептор витамина D*Активность VDR простирается далеко за пределы метаболизма кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ). Он участвует в транскрипции 900 генов, некоторые из которых являются ключевыми для здоровья, такие как MTSS1 (белок 1, супрессирующий метастазирование), а также ключевые компоненты врожденного иммунитета (антимикробный пептид кателицидин, бета-дефензины, TLR2 – толл-подобный рецептор и др.). Роль VDR во врожденном иммунитете уникальна для человека. Никакое другое модельное животное, в частности мышь, не выработало эволюционно такую функцию для этого рецептора.

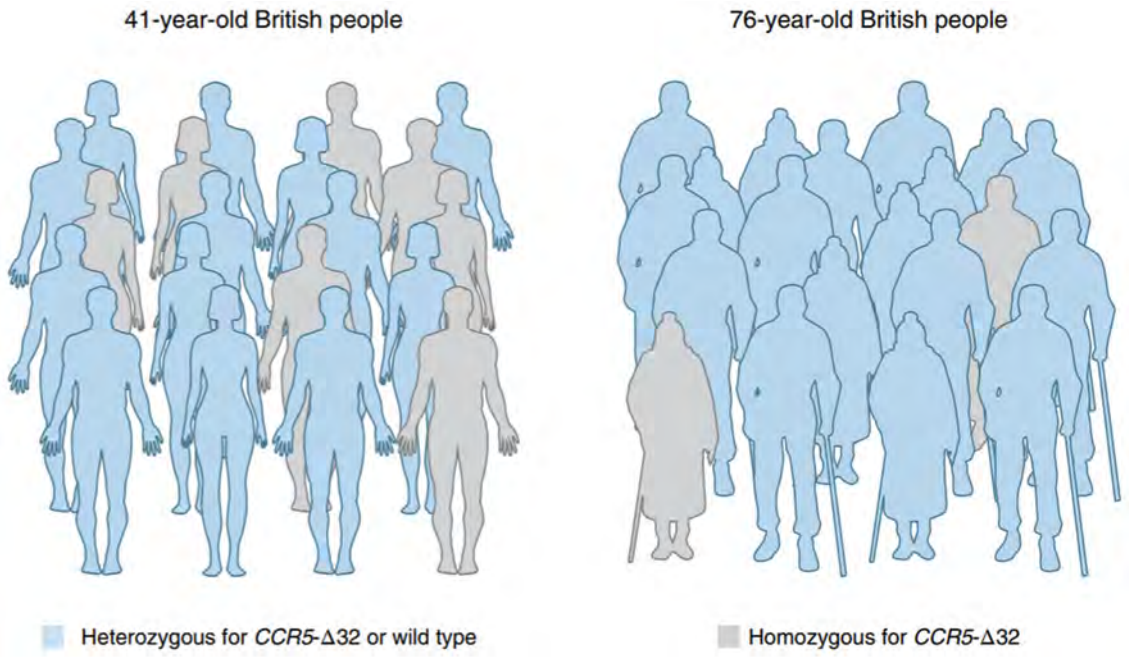
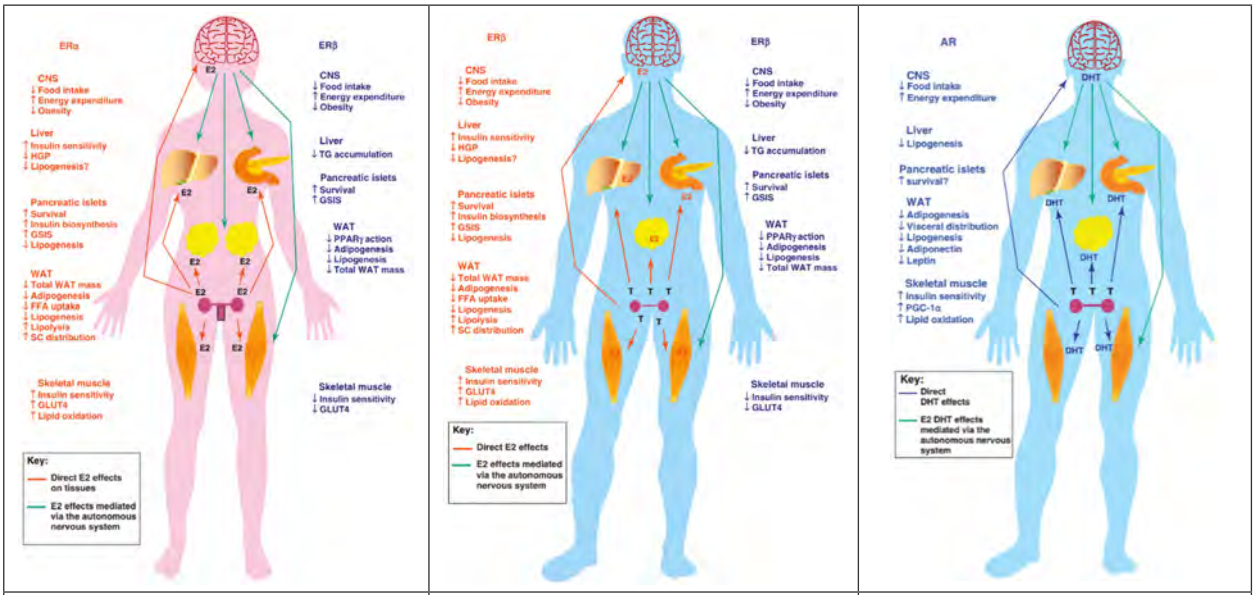


Рис. 3. Повышенная смертность среди людей, гомозиготных по CCR5*Δ32.

Ген рецептора эстрогена (*ESR*). Рецептор эстрогена прямо или опосредованно отвечает за экспрессию 6000 генов, или 26% генома человека (рис. 4) [5].

Этими коллизиями, очевидно обусловлено то, что многие аллели и генотипы, кажущиеся «болезнетворными», не элиминируются естественным отбором из популяций. В пору говорить о принципиально непреодолимом принципе неопределенности в биомедицине[6].

В результате все чаще появляются консенсусные заявления «авторитетных» исследователей, подобные тому, с которым выступили 24 специалиста по спортивной генетике: «Генетические тесты не играют никакой роли при выявлении талантов или при разработке индивидуальных тренировочных режимов для достижения максимальных спортивных достижений. Независимыми исследованиями выявлены проблемы, связанные с контролем качества лабораторных



Метаболические эффекты активации ERα и ERβ у женщин | Метаболические эффекты активации ERα и ERβ у мужчин | Метаболические эффекты активации AR у мужчин

Рис. 4. Множественные метаболические эффекты активации рецепторов эстрогена у мужчин и женщин и андрогена у мужчин [5]

процедур и с противоречивостью результатов при анализе образцов ДНК от одного и того же индивидуума. Ни один ребенок или молодой спортсмен не должен подвергаться генетическому тестированию для определения или изменения тренировочного процесса или для выявления талантов с целью отбора (селекции) одаренных детей или подростков».

Авторы приходят к единодушному мнению, что прогностическая ценность таких тестов для подготовки тренировочных программ или выявления талантов в спорте практически нулевая. Их научные обоснования чрезвычайно ограничены и фактически отсутствуют [7]. Им вторят в своем консенсусном заявлении австралийские спортивные генетики: «В настоящее время нет научных оснований для использования генетического тестирования для улучшения спортивных результатов, спортивного отбора или идентификации талантов» [8]. «Выявление спортивных талантов должно базироваться на верховенстве фенотипа» [9]. Прогностическая значимость генетического тестирования оценивается неоднозначно *[10]*.

Фармакогенетика

Варфарин. Контроль дозирования варфарина с учетом фармакогенетических данных являет собой один из ярких примеров неоднозначности и противоречивости получаемых результатов. Вот мнения разных авторов. Фармакогенетическое дозирование было связано с большей продолжительностью нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне, чем стандартное дозирование во время начала терапии варфарином [11]. Дозирование варфарина с учетом генотипа не улучшало антикоагулянтный контроль в течение первых 4 недель терапии [12]. Дозирование аценокумарола или фенпрокумона с учетом генотипов не улучшало времянахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне в течение 12 недель после начала терапии [13]. Клинические испытания по оценке дозирования варфарина с учетом генотипов дали неоднозначные результаты, ставя под сомнение полезность этого подхода. При недавних испытаниях использовались суррогатные маркеры в качестве конечных точек, а не клинические конечные точки (кровотечение и тромбоз), что еще более усложняло перевод данных в клиническую практику. Поэтому в настоящее время использование генетического теста для дозирования варфарина не может быть рекомендовано. Не исключено, однако, что для дозирования варфарина у пациентов европейского происхождения разумно использовать генетическую информацию, если она уже доступна, но такой подход не может быть рекомендован для других этнических групп [14].

Визуализация данных и результатов их анализа полезна, крайне желательна и должна стать кредо при их представлении. На рисунках 5 и 6 представлены графики рассеяния для сопоставления фактических и предсказанных доз варфарина на основе выведенных авторами уравнений множественной регрессии:

Фармакогенетическая поддерживающая доза (mg/week) = EXP [3,10894 – 0,00767 ×age– –0,51611 ×ln(INR) – 0,23032 ×VKORC1-1639 G>A– 0,14745 ×CYP2C9*2– 0,3077 × CYP2C9*3 + + 0,24597 ×BSA + 0,26729 ×TargetINR– 0,09644 ×Africanorigin–0,2059 × stroke– 0,11216 × ×diabetes – 0,1035 ×amiodaroneuse – 0,19275 ×fluvastatinuse + 0,0169 ×× dose−2 + 0,02018 × × dose−3 + 0,01065 ×dose−4].

Клиническая поддерживающая доза (mg/week) = EXP [2,81602 − 0,76679 ×ln(INR) – 0,0059 × ×age + 0,27815 ×targetINR– 0,16759 ×diabetes + +0,17675 ×BSA– 0,22844 ×× stroke– 0,25487 × ×fluvastatinuse + 0,07123 ×Africanorigin– 0,11137 × ×amiodaroneuse + + 0,03471 ×dose−2 + 0,03047 × ×dose−3 + 0,01929 × dose−4].

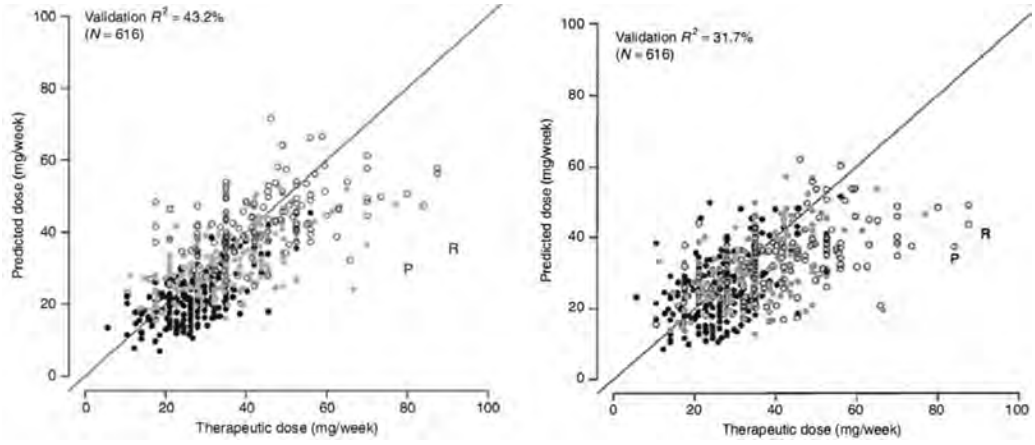


Рис. 5. Предсказанные и фактические терапевтические дозы варфарина:
слева – фармакогенетически предсказанные; справа – клинически предсказанные [11]

Видно, что нет существенных различий между левым и правым графиками, т.е. введение в уравнения регрессии фармакокинетических данных мало влияет на предсказания доз варфарина. Об этом же свидетельствуют и низкие значения коэффициента детерминации R^2 (43% и 32%).

Позднее были получены усовершенствованные уравнения:

• PGx algorithm dose (mg/week) = EXP (2,59853 – 0,47578 × Treatment Response Index – – 0,17132 × VKORC1 – 0,23385 × CYP2C9*3 – –0,10696 × CYP2C9*2 – 0,00549 × Age in years + +0,16491 × BSA – 0,09091 × Simvastatin Use – –0,251 × Fluvastatin Use – 0,11994 × Amiodarone Use + 0,3319 × Inducer Use + 0,08796 × Target INR – –0,13902 × Stroke + + 0,01028 × Day of Therapy);

• Clinical algorithm dose (mg/week) = EXP (2,19023 – 0,66327 × Treatment Response Index – – 0,00379 × Age in years + 0,1095 × BSA – 0,06548 × ×Simvastatin Use – 0,2809 × Fluvastatin Use – –0,08761 × Amiodarone Use + 0,2612 × Inducer use + 0,04189 × Target INR – 0,13717 × Stroke + +0,01292 × Day of Therapy).

С фармакогенетическим алгоритмом (PGx) коэффициент детерминации достигал значения R^2 =72%, а с клиническим алгоритмом R^2 = 65% [14]. Авторы приходят к выводу,что алгоритм фармакогенетического уточнения дозы варфарина может объяснить, по меньшей мере 69% вариабельности дозы терапевтического варфарина примерно после одной недели терапии (рис. 6).

Здесь мы сталкиваемся с известным положением, что *статистическая значимость эффекта не означает его практическую (клиническую) значимость (важность, пригодность, ценность).*

Авторы одного из систематических обзоров и мета-анализа апробировали 22 алгоритма (уравнения) и обнаружили, что эти инструменты дозирования варфарина систематически недооценивают необходимую поддерживающую дозу. Величина занижения прогноза была клинически важной (в среднем 2,3 мг/день). Авторы приходят к выводу, что нельзя полагаться на опубликованные алгоритмы дозирования варфарина для точного прогнозирования поддерживающих доз для пациентов, которым требуются дозы выше средних [16].

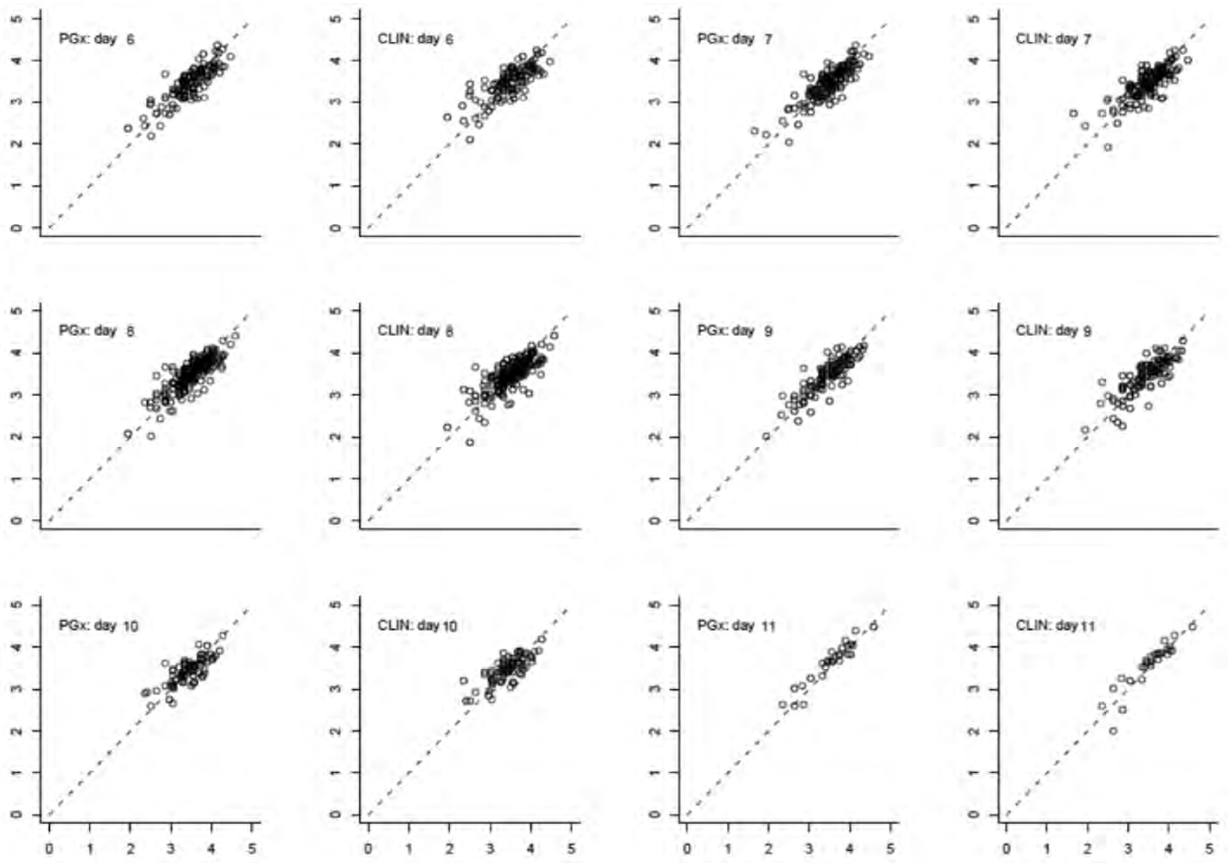


Рис. 6. Диаграммы рассеяния, иллюстрирующие корреляцию между наблюдаемой и прогнозируемой дозой варфарина для PGx и клиническими алгоритмами в каждый день исследованной терапии [15]

Авторы еще одного недавнего обзора предостерегают: «Многие фармакогенетические алгоритмы дозирования разработаны для целевого МНО 2–3, и поэтому их полезность для оценки терапевтических доз варфарина с другими целевыми диапазонами МНО является неопределенной. Дозирование варфарина под фармакогенетическим контролем не меняет требований к регулярному мониторингу МНО. Есть пациенты, для которых генетическое тестирование, вероятно, будет мало́ или вообще не принесет пользы, в том числе те, кто уже проходил длительное лечение стабильными дозами варфарина, и те, кто не может добиться стабильной дозировки из-за различной приверженности. Наибольшая потенциальная выгода наступает в начале курса терапии (до начала терапии или в первые дни терапии). Вполне вероятно, что пациенты, получающие терапию в течение многих недель или месяцев при тщательном мониторинге МНО, не получат большой пользы от последующего тестирования фармакогенетикиварфарина» [17].На эту неопределенность накладывается еще тот факт, что несмотря на международные усилия по калибровке МНО, все еще сохраняются статистически значимые различия между различными наборами, что ставит под сомнение пригодность МНО при долгосрочной антикоагулянтной терапии.

Недавно исследователи оценили степень согласованности между четырьмя коммерческими инструментами поддержки принятия решений (ИППР) на основе фармакогенетики. Были исследованы пять амбулаторных пациентов с серьезным депрессивным расстройством и по крайней мере с двумя предыдущими неудачами с антидепрессантами. Сравнения были сделаны по семи фармакокинетическим (*CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* и *UGT2B15*) и семи фармакодинамическим (*BDNF*, *COMT*, *HLA-A*, *HTR2A*, *HTR2C*, *OPRM1* и *SLC6A4*) генам, которые были включены не менее чем в две из четырех панелей тестирования ИППР. Среди этих перекрывающихся наборов генов согласие генотипа (33–100%) и прогнозируемого фенотипа (20–100%) существенно различалось. Согласованность с рекомендациями по лечению была наибольшей для стабилизаторов настроения (84%), затем следовали антидепрессанты (56%), анксиолитики/снотворные (56%) и антипсихотики (55%). Примерно одна четверть (26%) всех рекомендаций по лечению были совместимы с двумя или более ИППР как «действенные», но 19% этих рекомендаций для одного и того же лекарства были противоречивыми (например, дозирование). Авторы нашли незначительное соответствие между рекомендациями по ЛС, предоставляемым коммерческими ИППР на основе фармакокинетики, предположительно в результате различий в тестируемых генах/вариантах, стратегиях генотипирования и алгоритмах, используемых для прогнозирования взаимодействий между ЛС и генами. Наблюдаемый уровень разногласий в рекомендациях по лечению среди ИППР указывает на то, что эти инструменты нельзя считать эквивалентными, и заставляет предположить, что они могут различаться по своей клинической применимости. Тем не менее авторы полагают, что дальнейшая разработка профессиональных руководств по использованию ИППР в клинической практике является оправданной, но потребует проверки в клинических испытаниях [18].

Пути преодоления кризиса воспроизводимости

Давно известно, что большинство результатов исследования генетических предрасположенностей не воспроизводятся. См., например, Editorial (1999) [19]. Тогда же были ужесточены требования к работам, представляемым к публикации:

1) объемы выборок должны быть большими;

2) *p*-значения должны быть малыми;

3) должны быть представлены результаты независимых повторностей;

4) ассоциации должны быть изучены как в семьях, так и в популяциях;

5) значения отношения шансов (*OR*— odds ratios) и (или) дополнительного (добавочного, привносимого) риска (*AR* — attributable risk) должны быть высокими;

6) для выявленных ассоциаций должны быть предложены разумные биологические и физиологические объяснения.

Одной из основных причин кризиса воспроизводимости является применение неадекватных методов статистического анализа данных. Поэтому следует тщательно и обоснованно выбирать статистические методы. В частности, становится понятным, что нельзя ограничиваться сообщением исключительно так называемых *P*-значений.

В биомедицинских исследованиях (как у нас, так и за рубежом) широко распространены как минимум три чреватых негативными последствиями заблуждения, которые недопустимы при современном состоянии биомедицинской и биостатистической науки.

1. Излишне часто авторы ограничиваются лишь сообщениями о статистической значимости наблюдаемых эффектов, ориентируясь при этом почти исключительно на получаемые *p*-значения.

2. В качестве порогового значения для уровня значимости α в подавляющем большинстве случае авторы ограничиваются исключительно са-

мым снисходительным значением $\alpha = 0,05$ (ибо «все так делают»).

3. Часто неосознанно статистическая значимость наблюдаемых эффектов отождествляется с их практической (клинической) важностью и ценностью. Другими словами, исподволь *p*-значение интерпретируется как вероятность проверяемой нулевой гипотезы H_0 об отсутствии эффекта.

Синдром статистической снисходительности

Распространенным заблуждением является интерпретация *p*-значения как вероятности нулевой гипотезы H_0. На самом деле *p*-значения ничего не говорят непосредственно ни о вероятности проверяемой статистической нулевой гипотезы H_0, ни о размере оцениваемого эффекта, ни о вероятности его воспроизведения. Поэтому давно осознано и признано, что констатации статистической значимости наблюдаемых эффектов (основанной в основном на преодолении критических значений уровня α) совершенно недостаточно для объявления этих эффектов клинически (практически) важными и ценными. Давно рекомендуется подход «статистика с доверием», т.е. обязательно для измеряемых эффектов следует представлять результаты интервальных оценок (доверительных интервалов – ДИ). Более того, настоятельно рекомендуется оценивать достигнутую статистическую мощность (*Pow*) исследования и объемы выборок, необходимые для достижения заданной мощности при заранее выбранном уровне значимости.

Можно сказать, что современная экспериментальная биомедицина страдает «синдромом статистической снисходительности и доверчивости». В частности, становится понятным, что нельзя ограничиваться сообщением исключительно *p*-значений. На наших глазах в современной биостатистике разрабатывается подход, который можно назвать «гармонизация статистических доказательств и предсказаний». В нем методы традиционной (ортодоксальной, частотной) статистики сочетаются с методами бейзовской[1] статистики. В результате современная биостатистика становится способной не только получать статистические доказательства, но и прогнозировать (предсказывать, моделировать) воспроизводимость результатов повторных будущих исследований. (см., например, Хромов-Борисов, 2016 [20]).

На заре зарождения биостатистики (биометрии) исследователи были более требовательны к надежности и убедительности результатов анализа статистических данных и выводов из него. Популярно говоря, они руководствовались «правилом трех сигм». Согласно ему вероятность значений нормально распределенной случайной величины за пределами плюс-минус три стандартных отклонения ($\pm 3\sigma$) равна 0,0027, или округленно 0,003, и такие значения интерпретировались как *практически* невозможные. Однако не следует забывать, что в более общем случае для любого распределения (с конечным средним значением и дисперсией), согласно неравенству Чебышёва, вероятность отклонения от ожидаемого за пределы $\pm 3\sigma$ может достигать 0,11 и даже за пределами плюс-минус 5 сигм ($\pm 5\sigma$) могут находиться до 0,04 значений. (см. например, Королев, 2008 [21]).

В подавляющем большинстве руководств по статистике для уровня значимости α указываются три сакраментальных значения: 0,05, 0,01 и 0,001. Однако многие исследователи (и у нас, и за рубежом) довольствуются преодолением уровня 0,05 и объявляют наблюдаемый эффект достоверным. Предпочитая преодоление порога 0,05, исследователи низвели свою нетребовательность до «правила двух сигм». Такое явление можно назвать «синдромом статистической снисходительности».

Калибровка p-значений

Интуитивно наиболее понятной является бейзовская интерпретация *p*-значения, согласно которой половина*p*-значения ($p/2$) есть доля повторных экспериментов, в которых будет наблюдаться направление эффекта, противоположное наблюдаемому в первом эксперименте (и не более того). Или ($1 - p/2$) есть всего лишь предсказательная вероятность получить эффект с тем же знаком (в том же направлении) при повторении эксперимента с бесконечно большим набором данных. Можно понять, что *p*-значение говорит нам лишь о знаке эффекта, о его направлении, но не о размере эффекта.

Понять*p*-значение можно также следующим образом. Если дополнение к нему ($1 - p$) использовать в качестве доверительной вероятности, то полученный $100(1 - p)\%$-ный ДИ будет одним из своих концов касаться безразличного значения.

Обычно *p*-значение интерпретируют как свидетельство против нулевой гипотезы. Считается, что чем оно меньше, тем больше основание сомневаться в нулевой гипотезе, и отсюда возникает соблазн интерпретировать

[1] В отечественной литературе нет единого мнения относительно транскрипции английской фамилии Bayes. Чаще всего его пишут Байес, однако в отечественных математических энциклопедиях и в словарях английских фамилий указано Бейес. У нас общепринята фонетическая транскрипция. Bayes произносится как Бейз[beɪz], поэтому следует настоятельно рекомендовать именно эту транскрипцию, она и звучит благозвучнее.

p-значение как вероятность нулевой гипотезы. На самом деле соотношение между *p*-значением и вероятностью нулевой гипотезы далеко не столь однозначно.

В самом общем виде соотношения между *p*-значениями и вероятностью нулевой гипотезы можно продемонстрировать в виде так называемой «калибровки *p*-значений», практически важные значения которой представлены в табл. 1.

Таблица 1
Калибровка *p*-значений и вербальная шкала для них

p_{obs} – наблюдаемое *p*-значение	Нижняя граница для $P^L(H_0\|p_{obs})$ при p_{obs}	Верхняя граница для $P^U(H_1\|p_{obs})$ при p_{obs}	Вербальная шкала статистической Значимости
0,05	>0,29	< 0,71	Ничтожная
0,01	>0,11	<0,89	
0,005	>0,067	<0,933	Низкая
0,001	*>0,018*	<0,982	Средняя
0,0001	*>0,0025*	*<0,9975*	*Высокая*
0,00001	*>0,00031*	*<0,99969*	

Примечание. $P_L(H_0|p_{obs})$ – нижняя граница для апостериорной вероятности нулевой гипотезы H_0 при наблюдаемом значении $p_{obs.}$ Соответственно, $P^U(H_1|p_{obs})$ – верхняя граница для апостериорной вероятности альтернативной гипотезы H_1 при наблюдаемом значении p_{obs}. Предполагается, что *apriori* обе гипотезы равновероятны. Курсивом выделены значения вероятностей, которые общепринято считать достаточно малыми (или достаточно большими), чтобы засомневаться в отсутствии эффекта. См., например, GraphPadSoftware [22] со смещением на одну строку согласно современным рекомендациям [23, 24]. Для калибровки других *p*-значений можно использовать интерактивную веб-страницу [25, 26].

Можно видеть, что при $p_{obs} = 0{,}05$ апостериорная вероятность нулевой гипотезы превышает 29%. Поэтому, получив $p_{obs} = 0{,}05$, теперь вряд ли кто осмелится признать его весомым аргументом против гипотезы H_0. Только при p_{obs}, исчисляемом тысячными долями, апостериорная вероятность $P(H_0|p_{obs})$ становится приемлемо малой для отклонения гипотезы H_0 (выделены жирным шрифтом в табл.1). Так, при $p_{obs} = 0{,}001$ можно ожидать, что апостериорная вероятность $P(H_0|p_{obs})$ может достигнуть вполне убедительного малого значения 1,8%, но не меньше.

Еще в 1982 году в учебнике «Биометрия», удостоенном премии Ленгосуниверситета на основе знаний того времени было предложено считать результат проверки нулевой гипотезы неопределенным, когда *p*-значение попадает в диапазон $0{,}01 < p < 0{,}05$ («серая зона») [27]. Сейчас этот совет подхвачен и обоснован в контексте бейзовского подхода в статистике: «Следует в обязательном порядке вычислять фактор Бейза при попадании *p*-значений в «серую зону» (0,01 – 0,05)» [23].

Гармонизация статистических доказательств и предсказаний

Половина *p*-значения ($p/2$) есть доля повторных экспериментов, в которых будет наблюдаться направление эффекта, противоположное наблюдаемому в первом эксперименте. Когда эффект отсутствует, то при многократных повторениях эксперимента отклонения от безразличного значения будут происходить равновероятно в противоположных направлениях. В этом случае $p/2 = 0{,}5$. Чем меньше *p*-значение, т.е. чем реже результаты будут отклоняться от безразличного значения в одном из двух направлений, тем убедительнее наличие противоположного эффекта.

В настоящее время имеется возможность предсказывать вероятности воспроизведения наблюдаемых *p*-значений (табл. 2).

Таблица 2
Воспроизводимость и предсказательность *p*-значений

p-значение:	p_{exp} – *ожидаемое (желаемое)*				
	0,05	0,01	0,005	0,001	10^{-4}
p_{obs} – *наблюдаемое*	P_{srep} – вероятность воспроизведения p_{obs}				
0,05	0,50	0,33	0,27	0,17	0,086
0,01	0,67	0,50	0,44	0,31	0,18
0,005	0,73	0,57	0,50	0,37	0,22
0,001	*0,83*	0,69	0,63	0,50	0,34
10^{-4}	*0,91*	*0,82*	0,78	0,66	0,50

Курсивом выделены значения вероятностей, которые можно считать убедительно высокими. Закрашены равновероятные значения.

Как видим, вероятность того, что при повторении эксперимента воспроизведется наблюдаемое *p*-значение, равна 50%. Чтобы достигнуть высокой вероятности для желаемого *p*-значения, исходное наблюдаемое *p*-значение должно быть существенно (фактически на порядок) меньше. Например, можно ожидать, что при наблюдаемом $p_{obs} = 0{,}001$ с вероятностью 83% будет получено $p_{exp} = 0{,}05$.

Новейшие публикации по этим проблемам см. [23, 28-33]. Эти авторы разработали полезные программы для вычисления таких вероятностей:[24, 34-38].

Размер эффекта

Понятие «размер эффекта» является принципиально важным в современной статистике. Для анализа мерных данных наиболее практичным является стандартизированный размер эффекта по Коэну d_C. Он измеряет разность средних в единицах сводного стандартного отклонения и удобен для содержательной интерпретации наблюдаемых различий. Для стандартизированного эффекта d_Cпо Коэну предложены вербальные шкалы, которые представлены в табл. 3а и 3б.

Таблица 3а

Вербальные шкалы для стандартизированного эффекта d_Cпо Коэну

Эффект (различие)	d_C	d_C	d_C
Ничтожный	0–0,1	0–0,2	0–0,2
Очень малый	0,1–0,2		
Малый	0,2–0,5	0,2–0,6	
Умеренный	0,5–0,8	0,6–1,2	0,2–0,5
Большой	0,8–1,2	1,2–2,0	0,5–0,8
Очень большой	1,2–2,0	2,0–4,0	> 0,8
Несомненный	> 2,0	>4,0	
Ссылки	[39]	[40]	[41]

Таблица 3б

Сводная, пользовательски-дружественная, практически удобная вербальная шкала для интерпретации стандартизированного размера эффекта по Коэну d_C

d_C	Интерпретация эффекта
0–0,5	Пренебрежимо малый, ничтожный, не заслуживающий внимания, практически бесполезный
0,5–1,0	Малый, слабый
1,0–1,5	Средний, умеренный
1,5–2,0	Большой, сильный
2,0–3,0	Очень большой, очень сильный
>3,0	Исключительно, чрезвычайно, невероятно большой, сильный

Как уже было сказано, без интервальной оценки любая интерпретация размера эффекта бессмысленна. Указанным диапазонам той или иной градации границам должны удовлетворять полученные значения его нижней доверительной границы.

Понятие «размер эффекта» настолько важно для анализа научных данных, что за рубежом его уже обсуждают и пропагандируют научные журналисты и блогеры (ReichelC*., 2019) [42].*

Статистическая мощность исследования

В биомедицине уже давно рекомендуется проводить анализ статистической мощности исследования (см. классический труд: Cohen, 1998 [41]). Мощность исследования (*Pow*) есть доля повторных экспериментов, в которых будут наблюдаться статистически значимые эффекты (данного размера и при одном и том же фиксированном уровне α). Мощность можно интерпретировать также, как чувствительность статистического метода (критерия) к распознаванию реального эффекта.

Далее в таблицах 4, 5 и 6 представлены вербальные шкалы для показателей, которые широко используются в качестве мер эффектов для счетных данных (качественных признаков), мер связи, мер корреляции и мер согласия.

Таблица 4

Вербальные шкалы для коэффициентов сопряженности (φ Пирсона и *V* Крамера)

Сила связи	φ **или** *V*	φ **или** *V*	φ **или** *V*
Ничтожная	0–0,1	0–0,2	0–0,1
Слабая	0,1–0,2	0,2–0,3	0,1–0,3
Умеренная	0,2–0,4	0,3–0,4	0,3–0,5
Относительно сильная	0,4–0,6	0,4–0,7	> 0,5
Сильная	0,6–0,8		
Очень сильная	0,8–1,0	> 0,7	
Ссылки	[43]	[44]	[45]

Таблица 5

Вербальные шкалы для мер согласованности (каппа Коэна ϰ) и корреляции (коэффициенты корреляции Пирсона *r* или Спирменаr_S)

Согласованность или корреляция	ϰ, *r* **или** r_S	ϰ, *r* **или** r_S	ϰ, *r* **или** r_S
Низкая, слабая	0,0–0,2	0,0–0,4	0,0–0,4
Посредственная	0,2–0,4		
Умеренная	0,4–0,6	0,4–0,6	0,4–0,75
Хорошая	0,6–0,8	0,6–0,75	
Отличная	0,8–1,0	0,75–1,0	0,75–1,0
Ссылки	[46, 47]		

Понятно, что для отрицательных корреляций, градация остается такой же. Только в случае с коэффициентом согласованности $\varkappa$ Коэна, когда $\varkappa = -1$, то этоозначает полную рассогласованность между мнениями экспертов: если один говорит «белое», другой говорит «черное».

Таблица 6
Вербальные шкалы для отношения шансов за/против (*OR*)

Сила связи	*OR*	*OR*	*OR*	*OR*	*OR*
Ничтожная	1–1,5	1–1,5	1–1,5	1–2,2	1–5
Слабая	1,5–3,5	1,5–3,5	1,5–2,5		
Умеренная	3,5–9	2,5–9	2,5–4,3	2,2–5,4	>5
Сильная	9–32	>9	>4,3	>5,4	
Очень сильная	32–360				
Сверхсильная	>360				
Источник	[40]	[45]	[48]	[49]	[50]

Можно видеть, что при словесной интерпретации показателей статистической связи у комментаторов-интерпретаторов нет единогласия (консенсуса). Тем не менее все согласны, что $OR < 1{,}5$ не заслуживают внимания, и значения в диапазоне $1{,}5 < OR < 3{,}5$большинство интерпретируют как слабую связь. Опять-таки указанным границам должны удовлетворять значения нижней границы ДИ для *OR*.

«Отношение шансов» (OR) не имеет вероятностной интерпретации

Шансы не являются вероятностями. Это частое заблуждение обусловлено в первую очередь тем, что два английских слова chance и odds на русский язык переводятся одним словом «шансы». Но chance выступает синонимом слова вероятность (величина, к которой сводится частота осуществления случайного события *A*), а odds есть отношение двух вероятностей: вероятности осуществления случайного события *A* к вероятности его неосуществления: $\text{Odds}(A) = P(A) / [1 - P(A)]$. Чтобы избежать недоразумения и недопонимания, наверное, как минимум, следует использовать уточняющее выражение «шансы за/против» события *A*либо ввести в обиход кальку «одды», или «проконы» (от proetcontra) или (более по-русски) «запротивы».

Однако есть возможность избежать использования двусмысленного и приводящего к недоразумениям слова «шансы» при интерпретации показателя *OR*. Интуитивно более понятным становится его представление в виде отношения двух относительных рисков: $OR = RR[+] / RR[-]$. Числитель $RR[+]$ здесь есть относительный риск для положительных исходов, а знаменатель $RR[-]$ для отрицательных (ср.: Hoppe, etal., 2017 [51]). *OR* является единым интегральным показателем, который объединяет и сравнивает оба относительных риска. Однако практически более информативным является рассмотрение $RR[+]$ и $RR[-]$ по отдельности. Такой подход давно и успешно практикуется при решении задач контроля качества диагностических тестов с бинарными исходами (см., например, Тишков и др., 2013 [52]).

При $OR < 2{,}2$ маркер обладает заведомо низкой прогностической эффективностью во всех смыслах и при любых частотах встречаемости заболевания и маркера. Маркер может быть хорошим классификатором, если $OR > 5{,}4$, при условии, что его популяционная частота достаточно высока: $p_M > 0{,}3$. На практике это означает, что указанным неравенствам должны удовлетворять нижние границы 100 $(1 - \alpha)\%$-ного доверительного интервала для оцениваемого значения OR_L, т. е. $OR_L < 2{,}2$ в первом случае и $OR_L > 5{,}4$ во втором случае [49]. Ранее близкие значения критических уровней наблюдаемых эффектов предлагались и для относительных рисков ($RR < 2$ и $RR > 5$) [53] (табл. 7).

Таблица 7
Вербальные шкалы для относительных рисков (*RR*)

Сила связи	*RR*	*RR*	*RR*
Ничтожная	1–1,5	1–1,2	<2
Слабая	1,5–2	1,2–2	
Умеренная	2–3	2–5	2–5
Сильная	3–4	>5	>5
Очень сильная	>4		
Ссылки	[54]	[53]	

В качестве иллюстрации можно привести значения *RR*для маркеров, ассоциированных с раком молочной железы (табл. 8)

Таблица 8
Высоко и умеренно пенетрантные гены предрасположенности к раку молочной железы

Ген	**Варианты (аллели)**	*RR*	**Population Frequency (%)**
BRCA1	Множественные мутации	>10	0,1
BRCA2	Множественные мутации	>10	0,1
TP53	Множественные мутации	>10	<0,1
PTEN	Множественные мутации	>10	<0,1
ATM	Укорачивающие и миссенс-мутации	2–4	<0,5

Ген	Варианты (аллели)	*RR*	Population Frequency (%)
CHEK2	1100delC	2–5	0,7
BRIP1	Укорачивающие мутации	2–3	0,1
PALB2	Укорачивающие мутации	2–5	<0,1

Первые четыре маркера, несомненно, заслуживают практического применения и применяются. Для сравнения можно вспомнить, как на протяжении многих лет, фактически с момента открытия групп крови, исследователи увлекались поисками их связи с различными заболеваниями. Все получаемые значения *RR*или *OR*не превышали значений 1,5, и все они не получили практического применения, к тому же результаты не воспроизводились и сейчас благополучно забыты (хотя и остались в учебниках). Основная причина: исследователи в те времена не проверяли согласие распределений частот генотипов с равновесием Харди-Вайнберга, отклонения от которого во всех случаях кажущихся ассоциаций с болезнями при ближайшем рассмотрении оказались статистически высокозначимыми [55].

Один из примеров – масштабное когортное исследование (более миллиона пациентов) по оценке риска рака ЖКТ и пептических язв в зависимости от генотипов системы групп крови AB0 [56]. Проверка согласия с равновесием Харди-Вайнберга показала статистически высокозначимое отклонение (рис.7). Полученному значению статистики критерия $\chi^2 = 376$ при одной степени свободы (df = 1) соответствует запредельно малое значение $p = 10^{-83}$. Основной вклад в наблюдаемое отклонение внес избыток генотипов AB. Нередко причиной таких больших отклонений от равновесия Харди-Вайнберга является процедура сбора данных на основании плохо контролируемого опроса пациентов.

Бейзов фактор

Бейзов фактор *BF* является более адекватным, нежели *p*-значение, показателем для сравнения правдоподобности той или другой гипотезы. Он принципиально отличается от значения P_{val}. Бейзов фактор не является вероятностью сам по себе, а является отношением вероятностей (или плотностей распределений), и он может варьироваться от нуля до бесконечности:

$$BF_{01} = P(D_{obs}|H_0) \,/\, P(D_{obs}|H_1);$$
$$BF_{10} = P(D_{obs}|H_1) \,/\, P(D_{obs}|H_0).$$

Здесь D_{obs} – наблюдаемые данные.

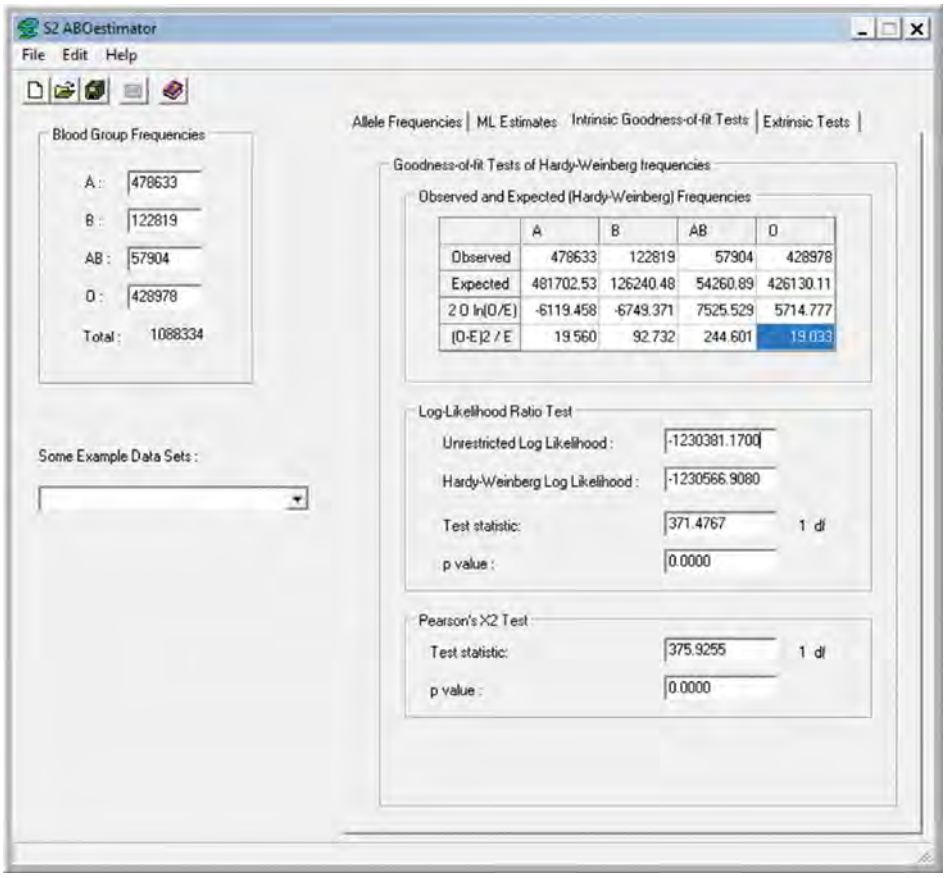


Рис. 7. Проверка согласия с РХВ для частот генотипов системы групп крови AB0 по данным Edgrenetal., 2010 [56]. Использована программа S2 AB0estimator [57]

Это означает, что с помощью бейзова фактора проводится не однобокая проверка значимости лишь нулевой гипотезы, а сравниваются вероятности получить наблюдаемые данные при обеих гипотезах. Для его значений также предложены словесные интерпретации (табл. 9а и 9б).

Таблица 9а

Вербальные шкалы для бейзовых факторов BF_{01} и BF_{10}

Свидетельство в пользу гипотезы H_0 против гипотезы H_1	**Авторы**				
	Elston, Johnson	**Jeffreys**	**Jackman**	**Kass, Raftery**	**Royall**
Едва стоит упоминания	>1–2	>1–3	>1–3	>1–3	> 1–8
Умеренное	2–6	3–10	3–12	3–20	
Сильное	6–20	10–30	12–150		8–32
Очень сильное	20–60	30–100		20–150	>32
Убедительное	60–100	>100	>150	>150	

В настоящее время наиболее общепринята следующая шкала:

Таблица 9б

Сводная консенсусная вербальная шкала для интерпретации бейзовых факторов

BF_{01}	**Свидетельство в пользу гипотезы H_0 против гипотезы H_1**
>100	Убедительное
30 – 100	Очень сильное
10 – 30	Сильное
3 – 10	Умеренное(слабое)
1 – 3	Пренебрежимо малое
BF_{10}	Свидетельство в пользу гипотезы H_1 против гипотезы H_0

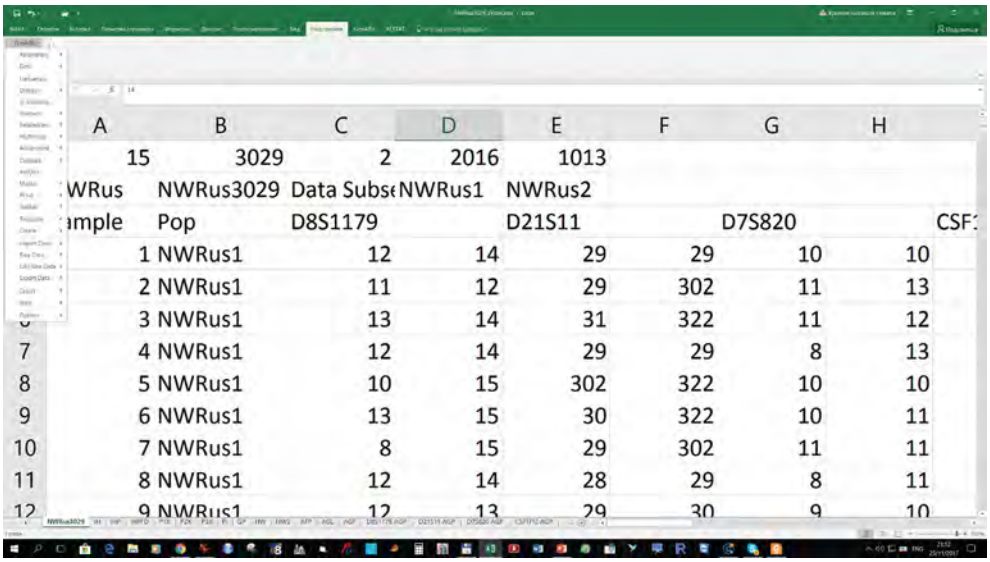
Программное обеспечение анализа генетических данных

Основными программами для анализа генетико-популяционных данных следует признать три: GenAlEx, GENEPOP и Arlequin. Есть еще полезная программа PowerMarker, но у нее истек срок действия и приходится переустанавливать на компьютере календарную дату на май 2006 года [58]. Сравнение возможностей этих программ представлено недавно [59].

Серьезным неудобством в использовании этих и других программ является тот факт, что разные программы используют разные форматы для исходных входных файлов. Одна опечатка в использовании запятой, точки с запятой, пробела, слэша и т.п. может сделать данные нечитаемыми или неправильно классифицированными. В результате для организации данных в правильном формате часто требуется больше времени, чем для проведения самого анализа. К счастью, некоторые программы обеспечивают возможность импорта/экспорта данных из/в другие форматы, что позволяет избежать переформатирования данных вручную и облегчает, и ускоряет набор данных для разных программ. Это важно, поскольку нет универсальной программы, в разных программах – разный набор инструментов анализа и для решения разных задач приходится лавировать между программами. Поэтому анализ таких данных удобно начать с программыGenAlEx [60].

Ее небольшое неудобство состоит в том, что эта программа не воспринимает буквенные обозначения генотипов и приходится их шифровать: A = 1, C = 2, G = 3 и T = 4.

На рисунке 8 представлен образец входного (input) файла.



	A	B	C	D	E	F	G	H
	15	3029	2	2016	1013			
	WRus	NWRus3029	Data Subs	NWRus1	NWRus2			
	mple	Pop	D8S1179		D21S11		D7S820	CSF
	1	NWRus1	12	14	29	29	10	10
	2	NWRus1	11	12	29	302	11	13
	3	NWRus1	13	14	31	322	11	12
7	4	NWRus1	12	14	29	29	8	13
8	5	NWRus1	10	15	302	322	10	10
9	6	NWRus1	13	15	30	322	10	11
10	7	NWRus1	8	15	29	302	11	11
11	8	NWRus1	12	14	28	29	8	11
12	9	NWRus1	12	13	29	30	9	10

Рис. 8. Образец входного файла для программы GenAlEx

Обозначения: A1 – число локусов; B1 – общий объем выборки; C2 – число популяций; D1 – E1 – объем каждой из выборок. Представлен фрагмент данных по локусам STR, используемым в судебной генетике.

Данные в этой программе легко конвертировать во входные файлы для программ GENEPOP и Arlequin и других 27 программ. GenAlEx производит высококачественные диаграммы (рис. 9).

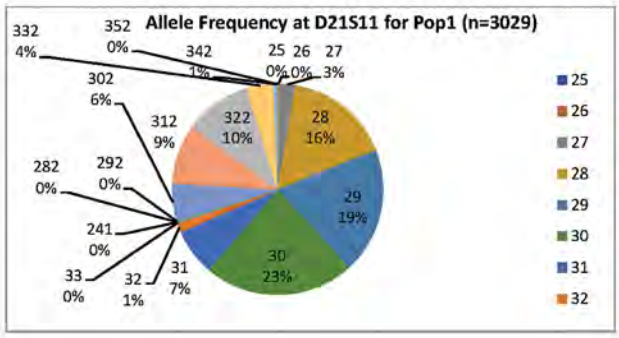


Рис. 9. Графические возможности GenAlEx

Подбор референсных групп

Оценка популяционных частот аллелей, гаплотипов и генотипов – важный этап в молекулярно-генетических исследованиях. Для получения надежных оценок таких частот необходимо иметь выборки большого объема, которые зачастую бывает затруднительно получить силами одной лаборатории. Однако возможно набрать данные из различных источников, и если они статистически однородны, то их можно суммировать. Примером такого подхода может служить оценка эталонных частот аллелей в локусах *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1*, связанных с предрасположенностью к целиакии [61]. В этой работе были собраны данные о результатах HLA-генотипирования в выборках относительно небольшого объема (от 70 до 290 человек) из шести различных российских местностей (Санкт-Петербург, Москва, Северо-Западный округ, Вологда, Западная Сибирь, Архангельск). Данные и результаты их статистического анализа представлены в табл. 10. Их визуализация представлена на рисунке 10.

Результаты традиционной (частотной) проверки однородности этих данных с использованием точного критерия Фишера-Фримена-Холтона, казалось бы, свидетельствуют об их статистически высокозначимой неоднородности (гетерогенности): $p = 8 \cdot 10^{-5}$ для локуса *HLA-DQA1* и $p = 10^{-9}$ для *HLA-DQB1*. Соответственно, их вроде бы нельзя объединять. Однако значения бейзовых факторов BF_{01} свидетельствуют о противоположном. Получить эти данные в 10^{17} и в 10^{18} раз более правдоподобно при нулевой гипотезе H_0 об их статистической однородности, чем при альтернативной гипотезе H_1 об их неоднородности. Одновременно эти значения BF_{01} показывают, во сколько раз апостериорные шансы в пользу гипотезы H_0 против гипотезы H_1 превышают их априорные шансы. А *p*-значения не позволяют делать подобные выводы. Наблюдаемое кардинальное противоречие между выводами на основе *p*-значений и бейзовых факторов демонстрируют то, что называют парадоксом Джеффриза-Линдли, а именно: вероятность получить наблюдаемые данные при нулевой гипотезе может быть мала (на этой вероятности зиждется вычисление *p*-значений), но она может быть еще меньше при альтернативной гипотезе.

Таблица 10

Распределение численностей аллелей двух локусов *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* в выборках здоровых детей из шести различных российских местностей и оценка их эталонных частот [61]

Аллель	Численности аллелей в выборках								«Эталонная» частота аллели с 99%-ными ДИ
	СПб. и Моск.	Сев.-Зап.	Вологда	Моск_1	Зап.-Сиб.	Моск_2	Арх.	Всего	
Локус *HLA-DQA1**									
101	39	31	68	76	35	37	19	305	$_{12}14_{17}$ %
102	41	37	90	114	44	52	30	408	$_{17}19_{22}$ %
103	14	18	42	64	23	16	9	186	$_{7}9_{11}$ %
201	26	21	72	87	35	38	19	298	$_{12}14_{17}$ %
301	19	33	84	58	19	37	33	283	$_{11}13_{16}$ %
401	5	9	24	9	13	4	5	69	$_{2}3_{5}$ %
501	55	53	102	172	46	93	29	550	$_{23}26_{29}$ %
601	1	0	2	2	1	2	1	9	$_{0,1}0,4_{1,1}$ %
Всего	200	202	484	582	216	279	145	2108	100%
p	$8 \cdot 10^{-5}$								
BF_{01}	$4 \cdot 10^{17}$								
V	$_{0,04}0,08_{0,12}$								

Аллель	Численности аллелей в выборках								«Эталонная» частота аллели с 99%-ными ДИ
	СПб. и Моск.	Сев.-Зап.	Вологда	Моск_1	Зап.-Сиб.	Моск_2	Арх.	Всего	
Локус *HLA-DQB1**									
201	33	35	88	112	46	52	24	366	$_{16}19_{22}$ %
301	45	40	76	140	41	72	18	414	$_{18}21_{24}$ %
302	12	23	56	43	9	21	25	164	$_{6}8_{11}$ %
303	10	10	24	20	5	11	16	80	$_{3}4_{6}$ %
304	2	0	0	1	2	0	0	5	$_{0.04}0{,}3_{0.9}$ %
305	1	0	4	0	0	0	0	5	$_{0.04}0{,}3_{0.9}$ %
401	4	8	34	10	5	4	5	65	$_{2}3_{5}$ %
501	32	26	62	64	32	27	15	243	$_{10}12_{15}$ %
502	13	14	8	41	12	18	4	106	$_{4}5_{7}$ %
503	6	5	6	13	1	6	2	37	$_{1}2_{3}$ %
601	8	3	2	19	2	7	1	41	$_{1}2_{3}$ %
602	34	38	124	119	54	51	35	420	$_{19}22_{25}$ %
Всего	200	202	484	582	209	269	145	2091	100%
p	10^{-9}								
BF_{01}	$4{\cdot}10^{18}$								
V	$_{0.08}0{,}12_{0.16}$								

Обозначения и примечания: ДИ – доверительный интервал; BF_{01} – бейзов фактор в пользу нулевой гипотезы H_0 против альтернативной гипотезы H_1; V– коэффициент сопряженности Крамера.

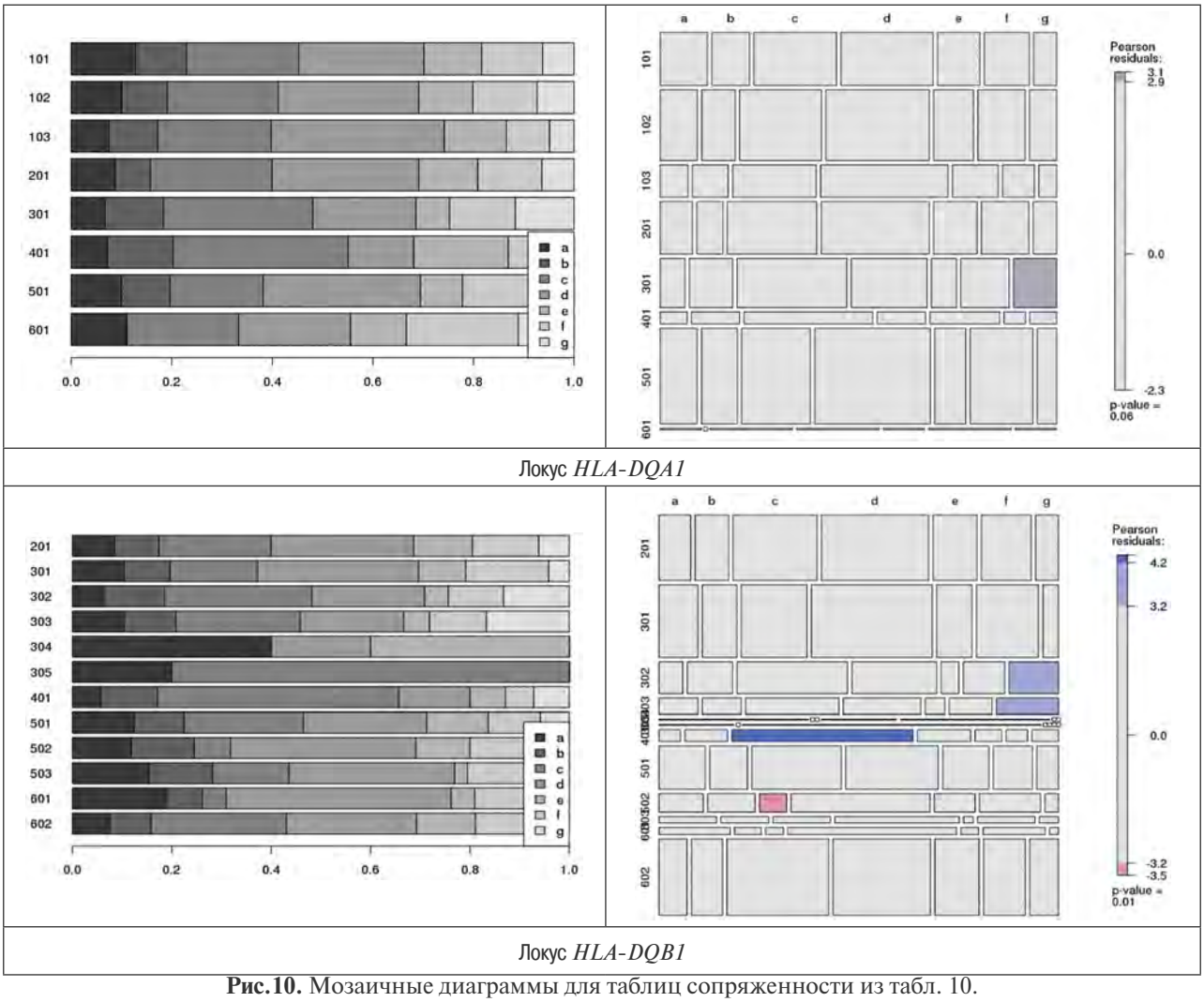


Рис.10. Мозаичные диаграммы для таблиц сопряженности из табл. 10.
Визуализация взаимоотношений между строками и столбцами в таблицах сопряженности.
Использована интерактивная программа Chi-squareTest [64]

Для оценки точных *p*-значений (методом Монте-Карло) и коэффициента сопряженности Крамера (*V*) использован признанный эталонным пакет программ для точных непараметрических методов статистики StatXact [62]. Для вычисления бейзова фактора (BF_{01}) использован пакет программ JASP [63]. Инструментом для визуализации результатов анализа таблиц сопряженности являются мозаичные диаграммы (рис. 10).

В последнем столбце табл. 10 указаны «эталонные» частоты аллелей с границами точных 99%-ных доверительных интервалов (ДИ). Использована процедура вычисления так называемых *совместных (simultaneous)* ДИ, при которой наблюдаемые численности рассматриваются как выборка из полиномиального распределения.Для вычислений использована программа StatXact-8. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае подбора референсной группы для частот генотиповпо диморфизму *308G>A*в гене *TNFA* на основе 18 независимых выборок здоровых россиян-европеоидов. Результаты представлены в табл. 11 (Плоткин и др., 2007 [65].

Таблица 11

Численность генотипов по диморфизму *308G>A*в гене *TNFA* в 18 независимых выборках здоровых россиян-европеоидов

Местность	Генотипы			Всего
Уфа_1	GG	*GA*	*AA*	
Сибирь	53	65	2	159
СПб	47	4	1	91
Белгород	108	8	1	289
Москва_1	125	31	3	222
Москва_2	70	19	2	258
Москва_3	217	70	2	214
Новосибирск	169	50	3	400
Омск_1	204	49	5	117
Омск_2	167	43	4	52
Томск	290	100	10	189
Уфа_2	135	47	7	120
Уфа_3	122	54	4	180
Уфа_4	177	64	5	246
Уфа_5	273	103	5	381
Уфа_6	78	21	2	101
Уфа_7	133	65	6	204
Уфа_8	13	6	1	20
p	$8 \cdot 10^{-10}$			
BF_{01}	$7 \cdot 10^{10}$			
Всего	2381	799	63	3243
Частоты	$_{72}73_{75}$%	$_{23}25_{26}$%	$_{1}2_{3}$%	100%
Равновесие Харди-Вайнберга, mid-*p*	0,69			

Проверка согласия с равновесием Харди-Вайнберга

Генетика – уникальная наука в том смысле, что позволяет проверить, являются ли анализируемые данные случайной выборкой из панмиктической (свободно скрещивающейся) популяции. Процедура называется проверкой согласия с равновесием Харди-Вайнберга и должна быть обязательной при анализе таких данных. Полезным введением в проблему может служить приложение к университетскому учебнику для вузов Л.З. Кайданова «Генетика популяций» [66].

Проверка того, соответствуют ли частоты генотипов контролей (субъектов без болезней) равновесию Харди-Вайнберга, дает представление о качестве проводимых молекулярно-генетических исследований. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга может быть вызвано такими факторами, как инбридинг, ассортативное скрещивание, отбор или миграция. Можно ожидать, что влияние этих факторов на равновесие Харди-Вайнберга будет незначительным в большинстве человеческих популяций, хотя отбор может играть важную роль при инфекционных заболеваниях. Другой причиной является популяционная стратификация, которая вызывает дефицит гетерозигот. К избытку гетерозигот могут приводить также вариации числа копий генов (CNV). Наконец, отклонение от РХВ может быть вызвано просто ошибками генотипирования.

Ошибки генотипирования

Ошибки генотипирования неизбежны и являются скорее правилом, нежели исключением, и их частота для некоторых локусов может достигать 15%. Такие ошибки, даже если они происходят с очень низкой частотой, могут исказить результаты многих генетических анализов, таких например, как оценка происхождения или родства, или изучение связей/ассоциаций.

Ошибки генотипирования могут привести к серьезным смещениям и потере точности, и, кроме того, снижается статистическая мощность обнаруживаемых эффектов. Существует целый ряд типов ошибок, которые могут произойти в процессе генотипирования, включая ошибки при отборе образцов биоматериала для генотипирования, качество образца, взаимодействие между молекулами ДНК, перебои или неисправность оборудования и реагентов. Тем не менее основная причина ошибки генотипирования связана с человеческими факторами. Оценка качества метода генотипирования позволяет избежать ошибок генотипирования, которые приводят к ложным оценкам риска и отклонениям от равновесия Харди-Вайнберга. В современных исследованиях генотипирование основано на полностью автоматизированных методах и эти методы подвержены ошибкам при определении генотипов из-за экспериментальной вариации и качества образцов ДНК, их загрязнения примесями и др. Очевидно, что анализы генотипирования чувствительны к загрязнению ДНК из планшет, пробирок, праймеров и других компонентов среды лаборатории, особенно для наиболее чувствительных новых технологий. Тем не менее другие типы систематических ошибок могут быть особенно тревожными, потому что они влияют на весь процесс исследования, и степень проблемы может отличаться в зависимости от случая и контроля. Например, весьма распространено группировать ДНК-планшеты отдельно для случаев и контролей, или кодировать образцы структурированной системой нумерации, которая позволяет непроизвольно заранее идентифицировать случаи и контроли. Члены исследовательской группы, от лаборантов до статистиков, не должны пренебрегать рандомизацией и «ослеплением» образцов из групп случаев и контролей.

В недавней рукописи, депонированной в архиве bioRxiv авторы сообщают: «Чипы OHB крайне ненадежны для генотипирования очень редких патогенных вариантов и не должны использоваться для принятия решений о здоровье без проверки» [67].

Если довольствоваться нахождением лишь *p*-значений, то вполне дружественной является интерактивная веб-страница, которая вычисляет точные *p*-значения, как традиционные, так и mid-*p* с поправкой на консервативность точных критериев [68].

Результат проверки согласия с равновесием Харди-Вайнберга с использованием этой программы для «референсной» группы из табл. 11 показан на рис. 11.

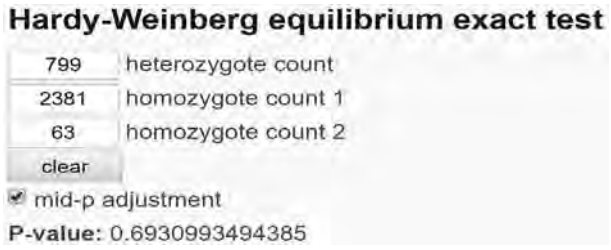


Рис. 11. Результат проверки согласия с РХВ для «референсной» группы, подобранной на основе данных о численности генотипов по диморфизму 308G>Ав гене TNFA в 18 независимых выборках здоровых россиян-европеоидов

Очевидно, что имеет место удовлетворительное согласие с равновесием Харди-Вайнберга. Об этом же свидетельствует и бейзовский подход: BF_{01} = 43,2. Согласно вербальной шкале (табл. 4) такое значение BF_{01} можно интерпретировать как весомое свидетельство в пользу согласия анализируемых данных с равновесием Харди-Вайнберга против их отклонения от равновесия Харди-Вайнберга. Вычисления можно реализовать в известной программной среде R, в библиотеке которой есть специализированный пакет HWBayes. После его инсталляции и запуска

>library("HWEBayes", lib.loc="~/R/win-library/3.5")

вводится команда с анализируемыми численностями генотипов:

> HWEDirichBF2(nvec=c(2381,799,63),bvec0=c(1,1),bvec1=c(1,1,1))

Результат:

[1] 43.22327

На рис. 12 представлен другой пример с результатами сравнения частот генотипов в двух сравниваемых группах школьников (контроль) и детей с артериальной гипертензией (АГ) и их согласия с РХВ для диморфизма *3123C>T* (rs1191046) в гене *AGTR2* (ген рецептора типа 2 для ангиотензина II) [69]).

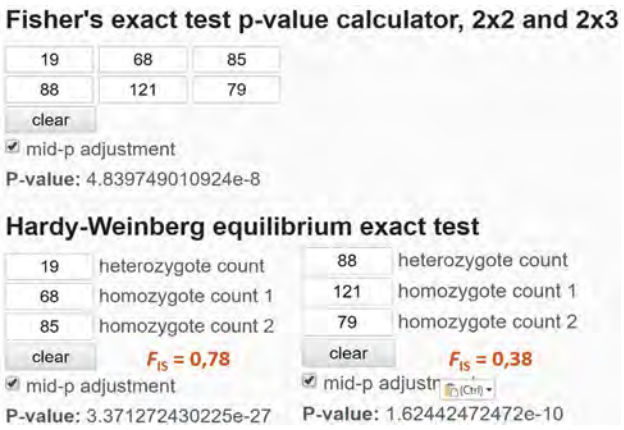


Рис. 12. Результаты сравнения распределений частот генотипов с диморфизмом 3123C>T(rs1191046) в гене AGTR2 в двух группах детей – с АГ и здоровых школьников и проверка их согласия с равновесием Харди-Вайнберга

Обозначения вида 4.8e-8 есть так называемая экспоненциальная запись чисел в компьютере, и в обычной записи это: $4{,}8 \cdot 10^{-8}$; mid-*p* – *p*-значение с поправкой на консервативность точных вероятностных критериев.

Распределения частот генотипов имеют статистически высокозначимое различие ($p = 4{,}8 \cdot 10^{-8}$), однако в каждой из двух групп наблюдаются статистически высокозначимые отклонения от РХВ ($p = 3{,}4 \cdot 10^{-27}$ и $p = 1{,}6 \cdot 10^{-10}$). Более подробный анализ можно провести с помощью широко известной программы GENEPOP [70]. Для этого в текстовом редакторе надо создать входной файл вида (для группы детей с АГ):

```
AGTR2_HT
2
68
19 85
```

где первая строка – произвольное название, в данном примере: AGTR2_HT вторая строка – число аллелей, в данном примере 3, далее – численность генотипов.

Программа запускается путем задания команды в командной строке для директории, в которой находится исполнимый файл genepop.exe:

```
Genepop HWFile=AGTR2_HT.txt
HWfileOptions=1,2,3,4
```

Результат сохраняется в этом же файле. Программа GENEPOP уникальна тем, что позволяет проверять нулевую гипотезу о согласии с равновесием Харди-Вайнберга при трех альтернативных гипотезах: 1) отклонение от РХВ за счет дефицита гетерозигот (инбридинг); 2) из-за избытка гетерозигот (аутбридинг); 3) общее отклонение от равновесия Харди-Вайнберга.

```
  Heterozygote deficiency test:
P-value=0; S.E=0
  Heterozygote excess test:
P-value=1; S.E=0
  Probability test:P-value=0; S.E=0
```

Такие же значения получаются и для контрольной группы школьников. Здесь *S.E.* есть стандартная ошибка для оценки *p*-значениями методом Монте-Карло. *P*-value = 0не означает, что оно равно нулю, а только, что $p < 10^{-6}$.Результаты подтверждаются и бейзовским анализом. Для группы с АГ $BF_{01} = 2 \cdot 10^{-25}$ и для контрольной группы $BF_{01} = 6{,}8 \cdot 10^{-9}$. Эти значения свидетельствуют в пользу альтернативной гипотезы (отклонение от равновесия Харди-Вайнберга реально) против гипотезы о согласии с равновесием Харди-Вайнберга. Кроме этого, программа GENEPOP позволяет оценить коэффициент инбридинга F_{IS} (его более строгое название – индекс фиксации). В данном случае получаетсяF_{IS} = 0,78**.** В контрольной группе также обнаруживается инбридинг сF_{IS} = 0,38. Для оценки F_{IS} можно использовать также программу FPtest [71]. Есть еще уникальная полезная программа HWmet [72], которая вычисляет бейзовские (credible – правдоподобные) ДИ для индексов фиксации F_{IS}, но, к сожалению, для нее имеется только код, который надо самостоятельно компилировать в исполнительный файл [73].Скорее всего, причиной столь невероятных отклонений от равновесия Харди-Вайнберга в обсуждаемой работе являются ошибки генотипирования. На этот счет существует обширная литература[74-77].

Программа GENEPOP позволяет не просто проверить согласие данных с РХВ, но и выявить причину наблюдаемого отклонения. В обеих группах – это инбридинг с очень высокими значениям коэффициента инбридинга (индекса фиксации) F_{IS}= 0,78 и 0,38. Таким значениям могут удовлетворять популяции из клонов и ближайших родственников, что, конечно же, исключено. Следовательно, сравнивать распределения частот генотипов в этих группах фактически неправомочно, т.е. наблюдаемое статистически высокозначимое различие, скорее всего, является ложным.

Программа GENEPOP пригодна также и для дифференцированного анализа избытка и дефицита гетерозигот в локусах с числом аллелей больше двух. Примером могут служить данные о частотах генотипов в локусе *CYP2C9* (ген цитохрома P450 2C9) с тремя аллелями (**1*, **2* и **3*) из работы Шнайдер и др. [78] (табл. 12).

Таблица 12

Частота встречаемости генотипов у наблюдаемых пациенток ($N = 148$)

Генотип	Численности, *n*	Доли с 95%-ными ДИ
*CYP2C9*1/*1*	100	$_{57}68_{77}$%
*CYP2C9*1/*2*	18	$_{6}12_{21}$%
*CYP2C9*2/*2*	0	$_{0,0}0{,}0_{3,3}$%
*CYP2C9*1/*3*	28	$_{11}19_{28}$%
*CYP2C9*3/*3*	0	$_{0,0}0{,}0_{3,3}$%
*CYP2C9*2/*3*	2	$_{0,1}1{,}4_{6,1}$%

Обозначения: ДИ – доверительный интервал.

Согласно современным рекомендациям, следует указывать доверительные интервалы для всех оцениваемых показателей. Поэтому здесь в виде подстрочных индексов значения долей дополнены точными границами 95%-ных ДИ, которые можно вычислить с помощью признанного эталонным пакета статистических программ для точных непараметрических методов StatXact [62]. Вероятностной моделью этих данных является полиномиальное распределение, и эта программа является фактически единственной, которая проводит корректное вычисление точных ДИ для его параметров. Для большинства подобных оценок достаточно указывать значения долей и границ ДИ с точностью до двух значащих цифр.

Входной файл для проверки согласия с РХВ в данном случае имеет вид:

```
CYP2C9
3
100
18  0
28  0  2
```

Результат:

```
  Heterozygote deficiency test:
P-value=0.70; S.E=0.0037
  Heterozygote excess test:
P-value=0.32; S.E=0.0068
  Probability test: P-value=0.45;
S.E=0.0060
```

Анализируемые данные статистически согласуются с равновесием Харди-Вайнберга: все три *p*-значения статистически незначимы. Программа GENEPOP позволяет оценивать не только общее F_{IS}, но и частные (парциальные) F_{IS} для каждой аллели по-отдельности:

```
  Fis

-------
      Allele     Sample count
Frequency   W&C
  1              246
0.8311   -0.1036
       2              18
0.0608   -0.0614
       3              32
0.1081    0.0223
  Tot             296
-0.0541
```

Тестирование неравновесности передачи аллелей и/или сравнение групп случаев и контролей

Генетика есть наука о наследственности и изменчивости. Наследственность есть фундаментальное свойств живых организмов передавать свои признаки и гены в ряду поколений. Если данная аллель и генотип чаще встречаются у особей с данным признаком, и они действительно определяют до определенной степени этот признак, то это их преобладание должно проявляться также и в предыдущих и последующих поколениях. Они должны передаваться в чреде поколений неслучайно, неравновесно. Для выявления таких неравновесностей давно разработаны специальные тесты, которые так и называются ТНПА – «тесты неравновесности передачи аллели» (TDT – TransmissionDisequilibriumTest).

В любом исследовании ассоциации генотип-фенотип подбор контрольной группы имеет решающее значение. Как бы исследователи ни старались подобрать равноценные контроли и случаи, невозможно быть абсолютно уверенным, что ничто не упущено. Таким образом, когда обнаруживается связь генотип-фенотип, всегда возникает беспокойство, что она может быть вызвана не неравновесностью по сцеплению, а неадекватно подобранными контролями. Тест на неравновесную передачу аллелей позволяет избежать проблемы подбора группы контролей, сопоставимой с группой случаев. Один из способов полностью избежать проблемы сопоставления — это использовать внутренние контроли, данные о которых поступают от тех же людей, что и данные о случаях. ТНПА реализует эту идею. ТНПА проводят с семьями, в которых есть один или несколько пораженных потомков. При этом неважно, поражен ли кто-либо из родителей. Этот тест позволяет проверить гипотезу о том, что аллель M_1 маркера M связана с интересующим признаком (например, с заболеванием).

Для этого отбирают случаи, в которых родитель является носителем гетерозиготной комбинации аллели M_1 с любой другой аллелью M_X маркера *M*. Если аллель M_1 необязательно связана с развитием болезни, то тогда пораженные потомки не обязательно унаследуют эту аллель. Однако, если аллель M_1 играет какую-либо роль в предрасположенности к данной болезни, то можно ожидать, что пораженные дети в этой группе будут наследовать от родителя аллель M_1 чаще, чем другую его аллель. Поэтому поступают следующим образом:

Выявляют пораженных пробандов, и их и их родителей генотипируют по маркеру *M*. Рассматривают данные только от тех родителей, которые гетерозиготны по маркерному аллели M_1. Не имеет значения, какой является другая аллель (при условии, что это не аллель M_1).

В каждом случае показан только один родитель.

ТНПА, основанная на стандартной статистике критерия χ^2, предельно проста:

$(a - b)^2 / (a + b)$,

где *a* – число случаев, когда гетерозиготный родитель передал аллель M_1 пораженному потомству, а *b* – число случаев, когда - передается другая аллель M_X.

На рисунке 13 представлена схема проведения теста неравновесности передачи аллелей на примере диабета 1-го типа. 94 семейства были исследованы на предмет наличия связи между диабетом 1-го типа и конкретной аллелью в повторяющейся последовательности перед геном инсулина. Среди этих 94 семей было 57 родителей, которые были гетерозиготными по исследуемой аллели M_1 (на рисунке это I) и некоторыми другими аллелями M_X (на рисунке это X). Эти 57 родителей передали 124 аллели потомству с диабетом (у некоторых было более одного больного ребенка), из них 78 были аллели M_1 и 46 аллели M_X.

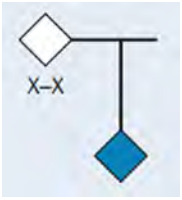
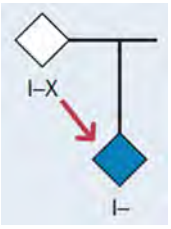
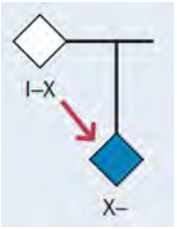
<table>
<tr><td colspan="3">94 семьи с одним и более детей, страдающих диабетом</td></tr>
<tr><td>37 семей, в которых ни один родитель не является гетерозиготой по аллели M_1</td><td colspan="2">57 семей, в которых один родитель является гетерозиготой по аллели M_1</td></tr>
<tr><td rowspan="2"> 
</td><td> 
</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>Аллель M_1 перенесена от родителя к ребенку, 78 случаев</td><td>От родителя к ребенку перенесена другая аллель M_X</td></tr>
</table>

Рис. 13. Пример данных для ТНПА [79]

При равновесной передаче аллелей M_1 и M_X от родителей к пораженным болезнью потомкам их число должно быть примерно одинаковым. В данном примере статистика критерия для проверки их равенства принимает значение $\chi^2 = (78 - 46)^2 / (78 + 46) = 8{,}26$, чему соответствует $p = 0{,}0041$. Точный (биномиальный) критерий дает $p = 0{,}0052$. Таким образом, анализируемые данные демонстрируют статистически значимую связь между аллелью M_1 и диабетом 1-го типа.

Однако значения бейзова фактора получаются малыми: $BF_{01} = 0{,}42$; $BF_{10} = 2{,}38$ (их можно вычислить с помощью интерактивной программы Bayesfactorforabinomiallydistributedobservation [80].Согласно вербальной шкале (табл. 8б) такие значения *BF*принято интерпретировать как пренебрежимо малые. То есть, несмотря на статистическую значимость, эти результаты не позволяют ни подтвердить, ни отклонить гипотезу о равновесности передачи аллелей M_1 и M_X от гетерозиготных родителей к детям, пораженным диабетом 1 типа.Подобные тесты разработаны и для более сложных сценариев, когда отсутствуют сведения об одном из родителей (общая проблема в случаях с поздними заболеваниями). Если отсутствуют сведения об обоих родителях, то можно сравнивать частоты аллелей между пораженными и непораженными сибсами и т.п. [79].

Метаанализ

Недавно Bousmanetal., 2019 [81] провели систематический обзор и метаанализ пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались инструменты поддержки принятия решений

(ИППР) с помощью фармакогенетики, относящиеся к ремиссии депрессивных симптомов при большом депрессивном расстройстве (БДР). По мнению авторов, лица, получавшие терапию на основе фармакогенетического ИППР (n = 887), в 1,71 раза (95% ДИ: 1,17–2,48; p = 0,005) имели больше шансов достичь ремиссии симптомов по сравнению с лицами, получавшими лечение в обычном режиме (n = 850) (рис. 14). Авторы утверждают, что фармакогенетически управляемые ИППР могут улучшить ремиссию симптомов у пациентов с БДР.

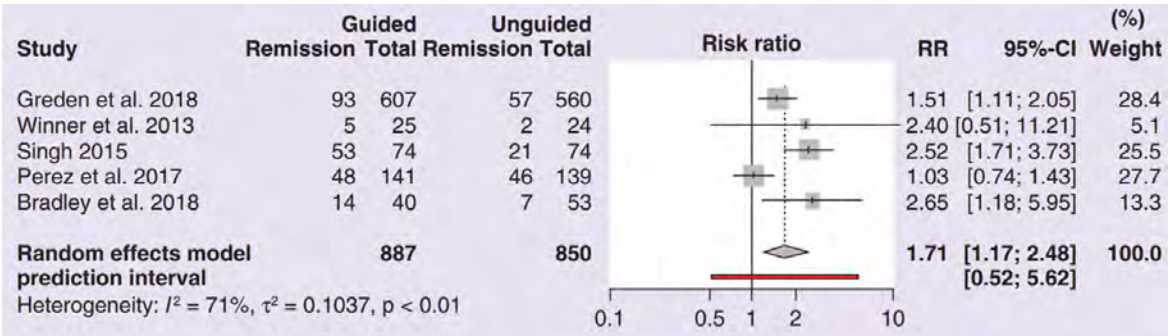


Рис. 14. Данные пяти РКИ и результаты их метаанализа [81]

Здесь мы наблюдаем проявление «синдрома статистической снисходительности». Авторы по инерции продолжают ориентироваться на преодоление традиционно и повсеместно используемого уровня значимости $\alpha = 0{,}05$ и, соответственно, используют уровень доверия (доверительную вероятность) $(1 - \alpha) = 95\%$. При этих условиях 95%-ный ДИ (от 1,17 до 2,48) для оценки сводного значения RR(отношения рисков или относительного риска) не накрывает безразличное значение $RR_{indiff} = 0$, и формально эффект, оцениваемый этим интервалом, можно признать статистически значимым,но всего лишь на самом снисходительном уровне значимости α = 0,05. Однако уже 99%-ный ДИ для RR(от 0,71 до 4,16) накрывает безразличное значение RR_{indiff} = 0. Это означает, что уже на уровне значимости α = 0,01 эффект следует признать статистически незначимым. Согласно современным требованиям, предъявляемым к метаанализу, полагается вычислять не только доверительны интервалы (ДИ), но и предсказательные интервалы (ПИ). Авторы приводят границы 95%-ного ПИ: 0,52; 5,62, а 99%-ный ПИ, естественно, получается еще более широким: от 0,26 до 11,42 (рис. 15).

Таким образом, очевидно, следует отнестись более скептически к излишне оптимистичным утверждениям авторов.

Метаанализ

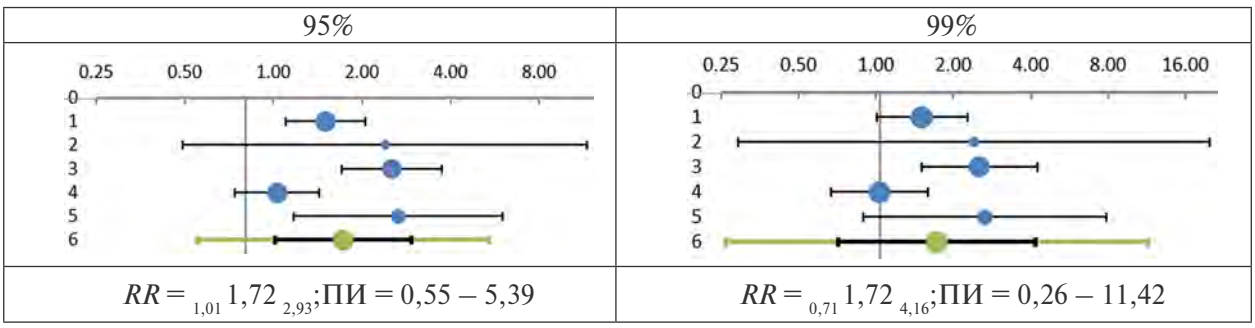


Рис. 15. «Древовидные»графики (forestplot) для результатов метаанализа пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние фармакогенетической терапии на ремиссию при большом депрессивном расстройстве.

Обозначения: 95% и 99% — уровни доверия (доверительные вероятности) и/или предсказания, RR – относительный риск, ПИ – предсказательный интервал. Черные отрезки – ДИ, зеленые – ПИ.

Использована программа Meta-Essentials [82].

Рекомендуется интерпретировать предсказательный интервал как описание диапазона наблюдаемых величин эффекта, а не как прогноз диапазона значений эффекта, который будет наблюдаться в будущих исследованиях (несмотря на его название «предсказательный») [80]. Тонкость, конечно, едва уловимая. Точно также следует помнить и осознавать, что доверительный интервал (ДИ) не является интервалом, в котором находится истинное значение оцениваемого (неизвестного) параметра с заданной доверительной вероятностью. Это легко понять, если представить, что мы повторим вычисления ДИ для других независимых наборов данных (других выборок из той же генеральной совокупности). Очевидно, что получаемые ДИ будут варьироваться, т.е. ДИ являются не фиксированными, а случайными (вероятностными). Доверительная вероятность, скажем 95%, означает, что при многократных повторениях эксперимента 95% полученных 95%-ных ДИ накроют оцениваемое (неизвестное) значение параметра, а в 5% случаев не накроют. И мы никогда не узнаем, какие из полученных ДИ накроют или не накроют оцениваемое значение.

От статистических описаний к вероятностно-статистическим предсказаниям

Критериями научной истины являются доказательная и предсказательная способности аналитических инструментов. Возможность предсказания в науке представляет ее сущность. Ведущую роль в экспериментальной науке играет теория эксперимента, которая базируется на вероятностно-статистической методологии. Соответственно, вероятностно-статистические предсказания представляются чрезвычайно важными с практической точки зрения. Статистика изучает повторяющиеся (взаимозаменяемые по де Финетти) данные. Повторяемость составляет суть статистики и это оснащает ее предсказательной способностью. Современная статистика способна оценивать не только то, что есть, но и то, что будет, т.е. как настоящая наука она обладает предсказательной силой.

Современная прикладная статистика довольно искусственно ограничивает себя изучением фактических данных, однако она обладает и предсказательной способностью, столь необходимой для прогресса науки и практического использования ее достижений. Традиционно слишком часто считается достаточным объявить о статистической значимости наблюдаемого эффекта и отождествить таковую с его практической значимостью. Однако этого явно недостаточно – требуется оценить предсказательную ценность полученных данных. Достаточно эффективными инструментами для этого являются *предсказательные вероятности* и *предсказательные интервалы* (ПИ). Для этого в статистике разработаны соответствующие методы и вычислительные алгоритмы, реализованные в специализированных программных продуктах. Проблема предсказаний при анализе статистических данных представляется исключительно важной при практическом применении.

Ведущие специалисты по статистике давно, но возможно не слишком настойчиво, призывают исследователей обращать внимание на способность статистики предсказывать будущие результаты экспериментов и наблюдений. Соответствующие подходы, алгоритмы и формулы давно известны и разработаны соответствующие программы. Продемонстрировать эти возможности можно на примере оценки диагностической информативности теста генерации тромбина (ТГТ) [84, 85]. Этот тест позволяет оценить динамику образования и инактивации*invitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина (КФ 3.4.21.5), и его используют для оценки действия антиагрегантных препаратов. Результаты теста характеризует ряд временных и количественных параметров (рис. 16). Целью исследования было оценить возможности использования теста генерации тромбина в богатой и бедной тромбоцитами плазме для оценки эффективности двойной антиагрегантной терапии у больных ИБС после интракоронарного стентирования. В исследование

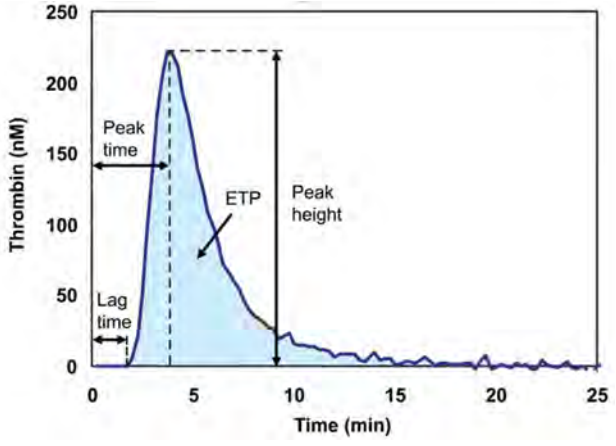


Рис.16. Параметры кривой генерации тромбина [86]

Lagtime (LT) – время задержки (лаг-период), мин; Peaktime (PT) – время достижения пика, мин; Peakheight (PH) – высота пика, нМ; Endogenousthrombinpoteintial (ETP) – потенциал эндогенного тромбина (площадь под кривой), нМ·мин; V – максимальная скорость генерации тромбина – тангенс угла наклона левой прямолинейной части кривой – V = PH / (PT – LT), нМ/мин.

были включены54 больных ИБС после плановой чрескожной транслюминальной коронароангиопластики со стентированием и 40 человек без клинических проявлений ИБС и не получавших данные препараты с какой-либо другой целью. Исследование проводилось на фоне двойной антиагрегантной терапии в среднетерапевтических дозировках (клопидогрел и аспирин в дозах 75 и 75—100 мг в сутки соответственно) спустя 6 мес. после вмешательства.

Для измерения разноименных эффектов могут использоваться различные единицы измерения, и их бывает трудно (практически невозможно) сопоставлять. Например, в данном случае трудно понять, какая из разностей средних является клинически более значимой: $_{34}167_{299}$ М·мин для параметра ETP или $_{3,6}5{,}1_{6,7}$нМ/мин – для параметра V? Для унификации подобных сравнений существуют различные способы преобразования исходных данных в безымянные (безразмерностные) величины. Таковыми, например, являются непараметрическая мера эффекта *AUC*– площадь под *ROC*-кривой – измеряемая в долях, и параметрический стандартизированный размер эффекта по Коэну, измеряемый в единицах стандартного отклонения. Результаты представлены в табл. 13.

Таблица 13

Сопоставление абсолютного и стандартизированного размеров эффекта

Параметр кривой ТГТ	Разность средних					Стандартизированный размер эффекта					Уровень доверия
	D_{01}	Границы ДИ		Границы ПИ		d_c	Границы ДИ		Границы ПИ		$(1-\alpha)$
LT	–1,1	–3,5	0,86	–4,3	1,7	–0,25	–0,66	0,16	–0,84	0,33	95%
		–4,2	1,6	–5,3	2,7		–0,79	0,29	–1,0	0,51	99%
	(мин)										
ETP	167	34	299	–21	355	0,52	–0,10	0,94	–0,07	1,1	95%
		–9	343	–82	416		–0,03	1,1	–0,25	1,3	99%
	(нМ·мин)										
PT	–4,5	–7,1	–2,0	–8	–0,91	–0,73	–1,2	–0,31	–1,3	–0,14	95%
		–7,9	–1,1	–9	0,26		–1,3	–0,18	–1,6	0,04	99%
	(мин)										
PH	28	18	39	13	43	1,09	0,65	1,5	0,49	1,8	95%
		14	43	8,0	48		0,51	1,7	0,30	2,0	99%
	(нМ)										
V	5,1	3,6	6,7	2,9	7,3	1,35	0,90	1,8	0,76	2,1	95%
		3,0	7,2	2,2	8,0		0,76	2,0	0,57	2,3	99%
	(нМ/мин)										

Обозначения: D_{01} – разность средних значений; d_C – стандартизированный размер эффекта по Коэну; ДИ – доверительный интервал; ПИ – предсказательный интервал. Использованы программы LePrep и JASP.

Можно видеть, как использование стандартизированного размера эффекта d_C позволяет объективизировать и универсализировать результаты измерений, произведенных в разных единицах измерения, и ранжировать разноименные параметры кривой ТГТ по «силе» эффекта (стандартизированной разности средних в сравниваемых группах пациентов). Согласно вербальной шкале (табл. 3б) только эффекты для параметров PH и V можно интерпретировать как умеренные, остальные эффекты следует признать малыми (ETP и TTP) и даже ничтожным (LT). Полезную информацию несут ПИ (предсказательные интервалы). Они позволяют проследить, как могут измениться интервальные оценки, если повторить подобные измерения в независимом эксперименте.

Стандартизация эффектов и вычисление не только ДИ, но и ПИ позволяют оценить и объективно сравнить информативность изученных параметров кривой ТГТ (табл. 14).

Можно видеть, что значения параметра «время задержки» практически не различаются в сравниваемых группах. И если пытаться достигнуть статистически значимого различия, то для этого потребуются объемы выборок более 400 человек в каждой группе при $\alpha = 0{,}05$ или в два раза большие – более 800 человек – при $\alpha = 0{,}01$. Очевидно, что такой гармонизированный анализ позволяет предостеречь исследователя от дальнейших попыток добиваться статистической значимости этого эффекта (любой ценой).

Таблица 14
Информативность параметров теста генерации тромбина

Параметр кривой ТГТ	d_C	ДИ для d_C		P_{val}	ПИ для d_C		ПИ для P_{val}		Дов. уровни	$n_1=n_2$
LT	-0,25	-0,66	0,16	0,37	-0,84	0,33	$5\cdot10^{-5}$	0,94	95%	437
		-0,79	0,29		-1,04	0,52	10^{-6}	0,99	99%	808
ETP	0,52	0,10	0,94	0,015	-0,07	1,13	10^{-7}	0,63	95%	102
		-0,03	1,07		-0,26	1,34	10^{-9}	0,87	99%	188
PT	-0,73	-1,15	-0,30	0,0012	-1,35	-0,14	10^{-9}	0,26	95%	53
		-1,29	-0,17		-1,56	0,05	10^{-11}	0,59	99%	97
PH	1,09	0,65	1,53	10^{-6}	0,48	1,75	10^{-13}	0,012	95%	24
		0,51	1,67		0,29	1,97	10^{-15}	0,084	99%	45
V	1,35	0,89	1,80	10^{-8}	0,72	2,03	10^{-16}	$4\cdot10^{-4}$	95%	17
		0,75	1,95		0,54	2,26	$<10^{-17}$	0,0062	99%	30

Обозначения: d_C – стандартизированный размер эффекта по Коэну; P_{val} – p-значение; $n_1 = n_2$ – минимальные объемы выборок для повторения. Использованы программы: LePrep, G*Power, JASP.

Даже параметр PT (время достижения пика)на кривой ТГТ оказывается малоинформативным. Несмотря на исходную его, казалось бы, высокую статистическую значимость (p = 0,0012), в повторном эксперименте может получиться 99%-ный ПИ, накрывающий безразличное значение d_C от –1,56 до +0,05, и верхняя граница ПИ для p-значения может достигнуть значений 0,26 (при уровне предсказания 95%) и 0,59 (при уровне предсказания 99%). Наиболее информативным оказывается параметр V (максимальная скорость генерации тромбина). В табл. 14 эти данные выделены жирным шрифтом. При повторении эксперимента (в том же объеме) он с высокой вероятностью останется статистически значимым. Однако, столь же несомненно, что для большей убедительности эксперимент необходимо повторить и желательно с выборками большего объема.

Итак, подробный статистический анализ, гармонично сочетающий все возможности современной статистической методологии с обязательным вычислением стандартизированных размеров эффекта, с их интервальными оценками, как доверительными, так и предсказательными, оказывается плодотворным подходом в современных биомедицинских исследованиях.

Заключение

Предсказание наличия или отсутствия того или иного признака или той или иной особенности развития посредством генетического тестирования является вожделенной мечтой исследователей. Однако существуют фундаментальные и непреодолимые ограничения для точности и надежности предсказания вследствие сложной архитектоники распространенных болезней, эпистатических взаимодействий, а также множества негенетических факторов. Неоднозначность генетического тестирования кроется уже в неопределенности при определении (диагностике) изучаемого признака (фенотипа). Например, как отличить «спортсмена» от «не спортсмена»? Сегодня человек здоров и может быть отобран в контрольную группу, но завтра он заболел и попадет в группу случаев.

Генотип + среда = фенотип

Известная формула: фенотип (P) есть продукт взаимодействия генотипа (G) и среды (E) является одним из фундаментальных положений современной биологии. Простейшей символьной схемой взаимодействия генотипа (G) и среды (E) при становлении фенотипа (P) является аддитивная (линейная) модель:

$$\mathbf{P}_i = \mathbf{G}_i + \mathbf{E}$$

Однако данное линейное уравнение излишне упрощенное и далеко от истины, на самом деле эти взаимодействия являются нелинейными, мультипликативными, компенсаторными, нейтрализующими, противоположными и т.д. Некоторые из них могут быть молчащими, скрытыми, которые не проявляются в обычных (нормальных) условиях, и поэтому их трудно обнаружить. Схематично их можно представить в виде:

$$P_i = G_i + E + (G_i \times E) + (G_j \times G_k) + \ldots$$

Кроме того, уже давно стало понятно, что эта схема должна быть дополнена случайными «ошибкам (шумом) развития» (C):

$$P_i = G_i + E + (G_i \times E) + (G_j \times G_k) + C \ldots$$

Иногда их называют «нематериальной изменчивостью» (Falconer) или «третьим компонентом» (Gärtner). Источником третьего компонента могут служить, например, случайные колебания концентрации морфогенов, или случайная неравномерность клеточных делений на разных этапах эмбрио- и органогенеза.

Фенотип является продуктом запутаннейших (нелинейных) взаимодействий множества генов друг с другом и со средой и с шумовыми факторами, которые могут быть как гармоничными, так и конфликтующими, конкурирующими, взаимно нейтрализующими, разнонаправленными. Гены, среда и шумы действуют совместно на всех уровнях биологической организации, и количество их взаимосвязей не поддается учету. Сообщая о том, что за определенный признак или свойства человека отвечает определенный ген, исследователи каждый раз должны делать оговорку: не он один. Жизнедеятельность любого организма зависит от слаженного взаимодействия тысяч генов. Поэтому, зная генотип, нельзя однозначно предсказать фенотип, и наоборот: Зная фенотип, невозможно однозначно предсказать генотип.

Многопричинность становления фенотипа

Большинство признаков (фенотипов) являются мультифакторными, что в переводе на русский язык означает их многопричинность, и тогда понятно, что их причинами в таком случае являются как их полигенное наследование, так и многочисленные факторы среды, которые в естественных условия трудно (или даже невозможно) учесть и проконтролировать. В силу этого большинство многопричинных признаков имеют ограниченную генетическую обусловленность.

По отношению к каждому гену в данном геноме все остальные гены образуют своеобразную генетическую (генотипическую среду, фон). Генотипическая среда оказывается принципиально не учитываемой. Даже при применении технологии широкогеномного и полногеномного генотипирования (GWAS, WGAS), позволяющей анализировать сразу до 1,2 млн. аллелей, за бортом оказываются десятки миллионов вариантов. На фоне столь неопределенной, неконтролируемой исследователями генотипической среды вряд ли можно делать сколько-нибудь определенные предсказания о наличии или развитии данного многопричинного признака с заведомо ограниченной генетической обусловленностью.

Одновременно с этим под средой следует понимать не только факторы, внешние по отношению к данному организму, но и внутренние (экспозом, эпигеном и микробиом), начиная с оплодотворения и внутриутробного развития. При генетическом тестировании фактически предаётся забвению гомеостаз, обусловленный во многом избыточностью (дублированием) и взаимозаменяемостью многих жизненно важных генов и компенсаторными и регуляторными генными взаимодействиями. Редко удается выявить межаллельные (внутригенные) и межгенные взаимодействия и эпигенетические явления. Мало внимания уделяется классической проблеме взаимодействия хромосомных и митохондриевых генов. Упускаются из виду повсеместно распространенные энтеровирусы и прочие инфекционные агенты. Сейчас становится ясным, что генетика человека в немалой степени становится генетикой его микробиоты, т.е. населяющих его микробов.

Все это проявляется в таких явлениях как пенетрантность, экспрессивность, норма реакции, эпистаз, межаллельная комплементация и, в особенности, плейотропия. Чем большим числом факторов, как генетических, так и средовых, определяются признаки, такие как предрасположенность к заболеванию, изменение скорости метаболизма ксенобиотиков (например, лекарств), склонность к талантам, или напротив, устойчивость к заболеваниям, отсутствие талантов, тем ниже предсказуемость этого признака. Одно и то же заболевание может определяться разными вариантами разных генов. Один и тот же ген может быть задействован в становлении разных признаков (заболеваний, синдромов и других). Одни варианты данного гена (варианты последовательности ДНК) могут предрасполагать к одной болезни, а другие варианты – к другой болезни, или быть протективными в отношении другой болезни.

Плейотропия является одним из основных источников неопределенности и низкой предсказательной способности генетического тестирования особенно, когда она разнонаправленная *(«компромиссная» или «компенсаторная»)* и/или антагонистическая. Ее следствием могут быть

внутригенные (межаллельные) и межгенные конфликты.

Важнейший вопрос в генетическом тестировании: усиливаются ли, или хотя бы складываются, «вредные» (или «полезные») эффекты тестируемых аллелей и генотипов при их объединении в одном генотипе, или же, напротив, они взаимно нейтрализуются?

При генетическом тестировании (за исключением раковых заболеваний) изучается и используется природный сбалансированный генетический полиморфизм, т.е. не генетические новообразования (мутации), а аллели, прошедшие естественный отбор и закрепившиеся в популяциях человека. Иными словами, изучаются не аномалии генома, не патологические или патогенные его варианты, а его бесконечно разнообразные, но естественные, «нормальные» вариации. Нейтральностью и сбалансированностью объясняется тот факт, что предрасполагающие генотипы встречаются как у больных, так и у здоровых, и различаются лишь их частоты в группах субъектов с данной болезнью и без нее. Поэтому заведомо следует ожидать, что их вклад в становление того или иного признака будет малым в силу действия плейотропных компенсаторных механизмом.

С точки зрения эволюционного учения, одним из первейших вопросов, на который должна дать ответ геномика, может звучать так: является ли генетический полиморфизм, выявляемый современной геномикой, результатом нейтральной эволюции или же он является отягчающим генетическим (мутационным) грузом, определяющим предрасположенность к распространенным болезням, и который почему-то естественный отбор вовремя не отбраковал?

Нарождающаяся на наших глазах новая область молекулярной медицины – эволюционная медицинская геномика свидетельствует, что *подавляющее большинство вариантов (аллелей), которые наблюдаются в геномах современных популяций человека, являются селективно нейтральными*. Действительно, оказывается, что кодирующие, т.е. функционально значимые районы в геноме человека, демонстрируют гораздо меньшую степень варьирования, чем некодирующие, т.е. участки, функция которых неизвестна. Абсолютное число синонимичных вариантов превышает число несинонимичных (миссенс) вариантов, несмотря даже на то, что число позиций, в которых могут происходить несинонимичные варианты, в три раза превышает число позиций, в которых могут происходить синонимичные мутации. Доля синонимичных вариантов в 4 раза больше доли несинонимичных: 80% и 20%, соответственно. В целом, нейтралистские эволюционные воззрения приводят к выводу, что исторические адаптивные эволюционные события не являются источником болезней. Напротив, эволюция является источником устойчивости и причиной того, что люди столь успешно существуют в широко изменяющихся условиях.

Разнообразие уникальностей, неподдающееся учету

Число аллелей (вариантов последовательностей) астрономическое. Число только новых обнаруживаемых однонуклеотидных вариантов последовательностей удваивается каждые 13 месяцев и превышает уже полмиллиарда. Число их комбинаций (гаплотипов и генотипов) не поддается учету и изучению; но их гораздо больше, чем число жителей Земли – 7,7 млрд, а возможно, даже больше, чем число атомов во Вселенной – 10^{67}. Поэтому заведомо невозможно доказать, что именно данный уникальный генотип является причиной данного заболевания или данной склонности. Для этого надо иметь большие выборки субъектов с таким генотипом, но он уникален.

Персонализированную медицину популярно сравнивают с подгонкой портным одежды клиента по фигуре. Мол, если секвенировать полностью геном данного человека, то удастся подобрать ему сугубо индивидуальные средства профилактики, лечения, диету, образ жизни и проч. Однако если продолжить эту аналогию, то ясно, что «подгонять одежду по фигуре» придется на протяжении всей его жизни.

Предрасполагающие генотипы (аллели, гаплотипы) встречаются и у больных, и у здоровых, а различаются лишь их частоты в группах субъектов с данной болезнью («случаев») и без нее («контролей»). То есть заведомо наличие в генотипе данного человека предрасполагающей аллели не свидетельствует о неизбежном наличии у него болезни или иной склонности в настоящем или о ее возникновении вбудущем. Равно как и наличие у данного человека данной болезни или склонности не свидетельствует о наличии в его геноме предрасполагающих к ним вариантов генов. Это означает, что генетическое тестирование не способно однозначно предсказать наличие или развитие того или иного признака или предрасположенности к тому или иному свойству, оно лишь оценивает ее вероятность.

Каждый человек уникален, различаются даже монозиготные близнецы: числом копий генов (CNV), структурой иммуноглобулинов, отпечатками пальцев. Очевидно, что этот факт является одним из основных источников низкой воспроизводимости и прогностической способности результатов генетического тестирования (фарма-

когенетического, в частности). Таким образом, генетическая уникальность каждого человека вступает в противоречие с методологией клинических испытаний и, статистической методологией, которые требуют анализировать выборки случаев и контролей большого объема (тысяч и даже сотен тысяч) *идентичных* лиц для достижения убедительных выводов.

Кризис воспроизводимости и кризис биостатистики

Прогнозируемые на основе генетического тестирования риски существенно различаются между лабораториями и/или компаниями и нередко противоречат друг другу. Основная причина противоречивости результатов в геномике и противоречивости их интерпретаций – слабая воспроизводимость результатов генетического тестирования. Основная причина плохой воспроизводимости – статистически высоко значимая гетерогенность распределений частот изучаемых генотипов (даже в одной и той же популяции). Одной из причин статистически высоко значимой гетерогенности распределений частот изучаемых генотипов в изучаемых группах индивидуумов – неслучайность выборок. Одно из последствий неслучайности выборок – статистически высоко значимые отклонения от равновесия Харди-Вайнберга. Например, доноры не могут быть случайной выборкой. Причинами значимых отклонений от равновесия Харди-Вайнберга могут быть ошибки при формировании выборки; дублирование данных об одном и том же субъекте; пренебрежение рандомизацией; расслоенность (стратификация) популяций (эффект Валунда); игнорирование «нулевых» (неамплифицируемых) аллелей; трудность определения редких аллелей; эпигенетические эффекты и даже ошибки в вычислениях.

Многопричинные (мультифакторные) признаки (болезни, метаболизм ксенобиотиков и т.п.) суть количественные признаки с ограниченной генетической обусловленностью. Поэтому ведущая роль в их изучении принадлежит популяционной генетике, генетике количественных признаков и генетической эпидемиологии.

Диагностика на основе только результатов поперечно-срезовых ассоциативных исследований может оказаться чреватой, мягко говоря, недоразумениями. Генетика есть наука о наследственности. Наследственность есть свойство передавать гены, признаки и особенности развития в ряду поколений. Поэтому для убедительного доказательства наследственной природы того или иного многопричинного признака (заболевание, метаболизм ксенобиотиков), надо вовлекать в исследование, как минимум, два поколения индивидуумов – детей и родителей или других ближайших родственников. Нужно изучать неравновесность передачи генетических вариантов (аллелей, гаплотипов, генотипов) от родителей к детям или между другими близкими родственниками (transmission disequilibrium test - TDT).

Любая ассоциация, если она не подтверждена тестом неравновесности передачи аллелей, должна рассматриваться как сугубо предварительная до тех пор, пока не будут представлены дополнительные доказательства причинно-следственной связи. Еще один источник беспокойства: множественная проверка гипотез, усугубленная публикационным смещением. Кроме того, давно пора внедрить во врачебную практику на всех уровнях медицинской помощи ведение родословных и приучать к этому пациентов. Семейные истории являются более сильными предикторами многопричинных признаков, чем результаты поперечно-срезовых генетических тестирований.

С неопределенностью генетического тестирования связаны такие явления, как «проклятье победителя» (Winner's curse), публикационное смещение, ассортативное смещение, аргументационное смещение, удачная остановка сбора дынных. «Проклятье победителя-первооткрывателя» состоит в том, что в первоначальных (пилотных, разведочных) публикациях авторы («победители», «первооткрыватели») сообщают о размере эффекта, который в последующих проверочных исследованиях часто оказывается гораздо меньшим, или даже вообще не подтверждается (не воспроизводится). Публикационное смещение – авторы публикуют не все результаты, а только те, которые их устраивают. Ассортативное смещение – предвзятое (не случайное) формирование сравниваемых групп случаев и контролей. Аргументационное смещение (Confirmationbias или mysidebias) – стремление исследователей предпочитать только ту информацию, которая подтверждает их аргументацию или гипотезы, игнорируя опровергающие данные или принижая их («тянуть одеяло на себя»). «Удачная своевременная» остановка сбора данных: сбор данных прекращают, когда достигнут результат, близкий к желаемому. Но если продолжить или повторить сбор данных, то эффект может оказаться меньшим или вообще исчезнуть.

Повторение – мать познания, или доверяя, проверяй.

Изучение воспроизводимости результатов исследований и их предсказательной способности составляют суть науки, без них исследование вряд ли можно признать научным. Мировое научное сообщество взбудоражено и озабочено многочисленными научными публикаци-

ями, неоспоримо свидетельствующими о плохой воспроизводимости результатов биомедицинских исследований. На страницах научных журналов и в блогах разыгрываются нешуточные баталии. Кризис воспроизводимости обсуждается как системная проблема современной биомедицины. Одной из основных причин этого кризиса является кризис биостатистики.

Традиционно статистической идеологией и методологией остается проверка статистической значимости нулевой гипотезы H_0 и так называемое *p*-значение как финальный результат этой процедуры. Для проверки гипотезы H_0 выбирают такую случайную переменную (статистику критерия), распределение которой известно, когда H_0 истинна (например, ***t, F,*** χ^2, ***U, r, z,*** и др.). Это позволяет вычислять долю тех из всех возможных значений статистики критерия, которые равны наблюдаемому и еще менее вероятны (или еще более отклоняющие от ожидаемого значения согласно H_0). Такую долю и называют *p*-значением.

Синдром статистической снисходительности и доверчивости

В течение последнего столетия исследователи от «правила трех сигм» снизошли до «правила двух сигм». Одной из причин кризиса воспроизводимости является повальное пренебрежение интервальными оценками *p*-значений. Подавляющее большинство исследователей-пользователей не знают (или забывают), что *p*-значение есть реализация соответствующей случайной переменной *P*. Легко понять, что если многократно повторять данное исследование, то получаемые (наблюдаемые) p_{obs} будут варьироваться. Это означает, что это их варьирование должно подчиняться некоторому вероятностному закону, т.е. иметь определенное распределение вероятностей. Одним из основных приемов анализа («обработки») получаемых данных является статистическое оценивание параметров распределения, из которого извлечены эти данные. Процедура статистического оценивания параметров заключается в вычислении двух типов оценок – точечной (выражаемой одним числом) и интервальной (которая отображается двумя числами – границами интервала). Существуют два основных типа интервальных оценок: предсказательные интервалы (ПИ) и доверительные интервалы (ДИ). В биомедицинских исследованиях ПИ играют важную роль и известны под названием референсных интервалов (РИ). В случае с *p*-значениями $(1 - \alpha)100\%$-ный ПИ с предсказательной вероятностью $(1 - \alpha)100\%$ есть интервал, в который с вероятностью $(1 - \alpha)100\%$ попадет новое *p*-значение, полученное после однократного повторения исследования.

Как известно, значения *p* ничего не говорят ни о вероятности проверяемой нулевой гипотезы, ни о размере эффекта, ни о вероятности воспроизведения полученного результата. Поэтому в руководствах и методических статьях по статистике давно рекомендуется наряду с значениями *p* или вместо них указывать ДИ для размера эффекта, например, для разности сравниваемых параметров. Современный статистический анализ не должен ограничиваться сообщением одного-единственного показателя согласия с нулевой гипотезой, в качестве которого наиболее часто выступает значение *p,* даже если оно скорректировано на множественность сравнений. Как уже было сказано, следует указывать не только и не столько ДИ, но и ПИ для оцениваемого эффекта. Пользователи-исследователи должны знать, что традиционно и повсеместно используемые пороговые уровни значимости $\alpha = 0{,}05$ и 0,01 обладают неприемлемой предсказательной способностью. Этим объясняется, почему ведущие биостатистики рекомендуют ориентироваться на значение $\alpha = 0{,}005$ и ниже. В геномике давно уже используют уровни значимости 10^{-7} и даже 10^{-8}.

Непредсказуемость генетических предрасположенностей

Плохая воспроизводимость экспериментальных результатов осознана как системная проблема биомедицины. Причин этого может быть несколько: 1) образцы исследованы без использования приема ослепления; 2) в отчете представлены не все результаты; 3) эксперименты не были повторены; 4) использованы не сертифицированные реагенты (например, поликлональные антитела); 5) не приведены результаты позитивных и негативных контролей; 4) использованы неадекватные статистические методы и др.

Неадекватный статистический анализ является возможно одной из основных из перечисленных причин. Статистический анализ должен быть исчерпывающим и гармонично сочетающим как статистические доказательства и предсказания, так и частотнический и бейзовский подходы. Недостаточно проводить проверку значимости нулевой гипотезы, сообщая лишь *p*-значения.

Статистическая значимость не должна восприниматься как синоним клинической значимости. Поэтому не следует ограничиваться сообщением в публикациях только наблюдаемых *p*-значений. Следует указывать значения размера эффекта с доверительными и предсказательными интервалами и сопровождать их значениями бейзовых факторов BF_{01} или $BF_{10} = 1/BF_{01}$, которые интуитивно более понятны, чем *p*-значения. Наблюдаемый на наших глазах переход (или

даже возврат) на рельсы бейзовской статистики отнюдь не означает полного отрицания частнического подхода. Оба они являются взаимодополняющими (комплементарными), они должны применяться совместно.

Размер эффекта с доверительными и предсказательными интервалами

Критериями научной истины являются доказательная и предсказательная способности аналитических инструментов. Возможность предсказания в науке представляет ее сущность. Ведущую роль в экспериментальной науке играет теория эксперимента, которая базируется на вероятностно-статистической методологии. Соответственно, вероятностно-статистические предсказания представляются чрезвычайно важными с практической точки зрения. Статистика изучает повторяющиеся (взаимозаменяемые по де Финетти) данные.Повторяемость составляет суть статистики и это оснащает ее предсказательной способностью. Современная статистика способна оценивать не только то, что есть, но что будет, т.е. как настоящая наука, она обладает предсказательной силой. Проблема предсказаний при анализе статистических данных представляется исключительно важной при практическом применении.

Часто считается, что если получен «статистически значимый» результат, то он обязательно воспроизведется, и потому нет необходимость повторять исследование. Повторность (воспроизведение) часто рассматривается как нечто суетное и мирское. Однако эффект (различие, связь, риск, польза, ассоциация и т. п.) может быть статистически значимым, но его практическая (например, клиническая) ценность может оказаться ничтожной. «Статистически значимый» не означает «значительный», «практически (клинически) важный», «ценный». Вопрос о клинической (практической) ценности (важности) наблюдаемогоРазмера Эффектаявляется ключевым при интерпретации результатов биомедицинских исследований, таких как диагностические исследования, клинические испытания и т.п.Размер эффекта можно выражать в реальных единицах, а можно сделать его безразмерным – стандартизированным.

Статистическая значимость не должна восприниматься как синоним клинической значимости. Следует указывать размер эффекта с доверительными и предсказательными интервалами. Эксперименты и/или наблюдения следует повторять многократно и исследовать их воспроизводимость. Лучше всего повторять эксперименты независимо в разных лабораториях (и в разных странах).

Воспроизводимость и предсказательность

Научные выводы воистину становятся научными, когда они обладают предсказательной силой или прогностической (эвристической) способностью. Выводы, сделанные на основе анализа единичной повторности эксперимента, не могут обладать предсказательной способностью. В традиционных руководствах и учебных пособиях по статистике эта проблема даже не упоминается. «Повторение составляет суть науки: ученый должен всегда задумываться о том, что произойдет, если он или другой ученый повторят его эксперимент» (Guttman). «Ученые разработали метод определения надежности (валидности) своих результатов. Они научились задавать вопрос: воспроизводимы ли они?» (Scherr).

Исследователь почти всегда вынужден решать, повторять ли ему эксперимент, или нет. Первую помощь в принятии того или иного решения могут оказать вероятности воспроизведения P_{rep} and P_{srep}. Однако в настоящее время существуют более изощренные предсказательные процедуры, которые позволяют принимать более тонкие решения и получать ответы, например, на такие вопросы: «Какова вероятность того, что при повторении опыта наблюдаемый эффект будет иметь то же направление?» и «Если наблюдаемый эффект статистически значим, то какова вероятность того, что при повторении, результат также будет статистически значимым (хотя бы на том же уровне значимости)?».Такие вопросы и ответы на них выходят далеко за рамки ритуальных статистических процедур и влияют на способы, которыми авторы научных работ интерпретируют получаемые экспериментальные данные и проводят свои эксперименты. Предсказательные вероятности являются (или должны стать) неизбежной и неотъемлемой частью статистического мышления, и настало время применять и воспринимать их серьезно. Современные программы позволяют вычислять ПИ для размера эффекта и для *p*-значения.

Идея предсказания становится центральной в биомедицинских исследованиях. Исследование без предсказательной силы скорее всего окажется бесперспективным, бесплодным и ущербным.

Таким образом, явно не следует слепо применять инструментарий процедур проверки значимости нулевой гипотезы и основывать свои выводы исключительно на получаемых *p*-значениях. Осмысленные выводы должны основываться на разумном взвешивании *p*-значений и на использовании дополнительной информации о других не менее важных показателях, таких как Бейзов фактор, мощность, размер эффекта, предсказательные вероятности и предсказательные интервалы. Бейзовский и частотнический

(ортодоксальный, классический) взаимодополнительны (комплементарны) и совместно они обеспечивают значительно лучшее понимание статистических проблем, чем каждый из них в отдельности.

Редакционная политика

Желательно, чтобы редакторы научных журналов, рецензенты и эксперты не принимали к публикации статьи, если в них сообщаются результаты одиночных исследований генетических тестирований и отсутствуют результаты повторных независимых испытаний. В состав редколлегий должны входить эксперты по статистике. Рецензентов желательно обязывать проверять результаты вычислений. По этой причине следует обеспечивать свободный доступ к исходным («сырым») данным. Прозрачность и открытость являются краеугольным камнем научных исследований.

Таблица 15

Программное обеспечение статистического анализа генетических данных

Для описания статистических методов и программ в генетических исследованиях предлагается следующая табличная форма:

Программа	Версия и/или дата	Использованные процедуры и методы	URL
StatXact	12.0 2018	Точные непараметрические методы, 160 методов и процедур	https://www.cytel.com/software/statxact
Statisticaltests	2015	Проверка согласия с РХВ, точный критерий mid-*p*-значения точного критерия Фишера для таблиц 2x2 and 2x3	https://www.cog-genomics.org/software/stats
GenAlEx	6.51b2 06.2018	Разносторонний генетико-популяционный анализ для широкого спектра генетических маркеров. Анализ последовательностей ДНК. *F*-статистики, РХВ, родство, совпадающие профили [60]	http://biology-assets.anu.edu.au/GenAlEx/Welcome.html
GENEPOP	4.7.2 23.06.2019	Точные критерии согласия с РХВ, популяционной дифференциации и генотипической неравновесности [70]	https://kimura.univ-montp2.fr/~rousset/Genepop.html
Arlequin	3.5.2.2 02.08.2015	Анализ генетико-популяционных данных [88]	http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/
G*Power	3.1.9.4 06.02.2019	Оценка достигнутой мощности критерия и необходимых объемов выборок [89]	http://www.gpower.hhu.de/
HWMET	1998	Бейзовская интервальная оценка индекса фиксации F_{IS}[72,73]	http://www.reading.ac.uk/Statistics/genetics/software.html
hwde	0.67 01.01.2016	Критерии согласия с РХВ и независимости между локусами	https://cloud.r-project.org/web/packages/hwde/index.html
Hardy Weinberg	1.6.3 29.06.2019	Исследование РХВ для би- и полиаллельных маркеров. Критерии: хи-квадрат, точные отношения правдоподобий и перестановочные, вычисление мощности	https://cloud.r-project.org/
HWEBayes	1.4 18.12.2013	Оценки и проверки согласия с РХВ бейзовскими методами	https://cloud.r-project.org/web/packages/HWEBayes/index.html
HWEintrinsic	1.2.2 08.07.2015	ОбъективноебейзовскоетестированиеРХВ	https://cloud.r-project.org/web/packages/HWEintrinsic/index.html
FPtest	20.12.2012	Анализ ассоциаций в группах случаев и контролей [71,90]	http://www.jurgott.org/linkage/FPtest.html
DiagStat	–	Статистический контроль качества диагностических тестов с бинарными исходами, графики предсказательности	https://www.researchgate.net/publication/332727723_DiagStatRUS
MetaboAnalyst	4.0 23.07.2019	Метаболомика, ROC-анализ, метаанализ, анализ мощности и др. [87]	https://www.metaboanalyst.ca/faces/home.xhtml
EasyROC		ROC-анализ [91]	http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/)
Episheet	20.10.2015	Анализ эпидемиологических данных, метаанализ	http://www.drugepi.org/wp-content/uploads/2012/10/Episheet.xls

Программа	Версия и/или дата	Использованные процедуры и методы	URL
Meta-Essentials	1.4	Метаанализ [81]	https://www.erim.eur.nl/research-facilities/metaessentials/
Effect Size Calculators	2017	Калькуляторы размеров эффекта [92]	https://effect-size-calculator.herokuapp.com/
Chi-squareTest	1.0 2015	Составление таблиц сопряженности, их анализ и мозаичные диаграммы [64]	http://langtest.jp/shiny/chi/
JASP	0.10.2 17.07.2019	Программы нового поколения с гармонизированным сочетанием традиционных и бейзовских подходов [63,93]	https://jasp-stats.org/
jamovi	0.9.2.3 18.08.2018		https://www.jamovi.org/
LePAC	2.0.41	Бейзовский анализ долей и таблиц сопряженности	http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm
LePrep93]	2.1.0 01.04.2011	Вероятности воспроизведения и доверительные (ДИ) и предсказательные интервалы для размеров эффекта и *p*-значений	
MOVER-D	–	ДИ для разности долей на основе индивидуальных ДИ	http://profrobertnewcomberesources.yolasite.com/
MOVER-R	–	ДИ для отношения долей на основе индивидуальных ДИ	
Prediction Intervals	–	Предсказательные интервалы для мета-анализа	https://medstats.github.io/ranefpredict.html
Reference Value Advisor	2.1 09.12.2015	Референсные (предсказательные интервалы) с 95%-ными ДИ для их границ [93]	http://www.biostat.envt.fr/reference-value-advisor/
PAST	3.26 08.2019	Непараметрические методы на основе бутстрепа и Монте-Карло [95]	https://folk.uio.no/ohammer/past/
BoxPlotR	11.01.2017	Построение коробов с декольте и с усами	http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/
RegressIt	24.02.2019	Описательный анализ многомерных данных и линейная регрессия	https://regressit.com/index.html
BayesFactorCalculators	06.2010	Бейзовы факторы *BF* для парного и двухвыборочного *t*-критериев, регрессии и биномиального критериев	http://pcl.missouri. edu/bayesfactor
RNG	1998-2019	Генерированиеистиннослучайныхчисел	https://www.random.org/
p-value Empirical Null calibration	–	Калибровка *p*-значений	https://stefano-cabras.shinyapps.io/p-value_calibration/
AgreeStat	2015.6.1	Коэффициенты надежности межэкспертной согласованности	http://agreestat.com
RealStatisticsUsingExcel	6.5	Большое разнообразие современных методов	http://www.real-statistics.com/
FDR	2011	Оценка доли ложных отклонений (FDR -FalseDiscoveryRate) нулевой гипотезы при множественных сравнениях [96]	https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fj.2041-210X.2010.00061.x&file=MEE3_61_sm_Supmat.xls
Estimation statistics	2019	Оценка стандартизированного размера эффект и его визуализация [97]	https://www.estimationstats.com/#/
WINPEPI	11.65 23.08.2016	122 модуля статистических процедур [98]	http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html
Statistical Intervals for P-value Evidence and Power	2.0 2016	Предсказательные интервалы для *p*-значений [32]	https://media.nature.com/original/nature-assets/nmeth/journal/v13/n2/extref/nmeth.3741-S2.xls
AtteStat	2017	Универсальный пакет статистических программ	https://sourceforge.net/projects/attestat/

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sivakumaran S., Agakov F., Theodoratou E., Prendergast J.G., Zgaga L., Manolio T. et al*. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits // Am. J. Hum. Genet.2011; 89(5): 607–618. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.10.004 (383 цитирования).

2. *Nawaz S.K., Hasnain S*. Pleiotropic effects of ACE polymorphism. Biochem. Med. 2009; 19(1): 36–49. doi.org/10.11613/bm.2009.004.

3. *Li T., Shen X.* Pleiotropy complicates human gene editing: CCR5Δ32 and beyond // Front. Genet. 2019; 10:669. doi:10.3389/fgene.2019.00669.

4. *Luban J*. The hidden cost of genetic resistance to HIV-1 // *Nat. Med*. 2019; 25(6): 878–883. doi:10.1038/s41591-019-0481-8.

5. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity // Trends Endocrinol. Metab.2011; 22(1): 24-33. doi:10.1016/j.tem.2010.10.002.

6. *Алексеенко И.В., Плешкан В.В., Монастырская Г.С., Кузьмич А.И., Снежков Е.В., Дидыч Д.А., Свердлов Е.Д.* Принципиально низкая воспроизводимость молекулярно-генетических исследований рака // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 745–760. doi:10.7868/s0016675816070031.

7. *Webborn N., Williams A., McNamee M., Bouchard C., Pitsiladis Y., Ahmetov I., et al*. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement // Br. J. Sports Med. 2015; 4(9): 1486–1491. doi:10.1136/bjsports-2015-095343.

8. *Vlahovich N., Fricker P.A., Brown M.A., Hughes D*. Ethics of genetic testing and research in sport: a position statement from the Australian Institute of Sport // Br. J. Sports Med. 2017; 51(1):5–11. doi:10.1136/bjsports-2016-096661

9. *Loland S*. Against genetic tests for athletic talent: The primacy of the phenotype //SportsMed. 2015; 45(9):1229-1233. doi: 10.1007/s40279-015-0352-5.

10. *Корбут А*. Генетический тест или маркетинговая уловка? *Ученый-генетик объясняет,почему генетические тесты могут быть бесполезными, а рекомендации по их результатам —бессмысленными // НОЖ.* Интеллектуальный журнал о культуре и обществе. 09.09.2019.https://knife.media/gen-test/

11. *Lenzini P., Wadelius M., Kimmel S., Anderson J.L., Jorgensen A.L., Pirmohamed M. et al*. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing // Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 87(5): 572-578. doi:10.1038/clpt.2010.13 (215 цитирований).

12. *Kimmel S.E., French B., Kasner S.E., Johnson J.A., Anderson J.L., Gage B.F. et al*. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing // N. Engl. J. Med. 2013; 369(24): 2283-2293. doi:10.1056/NEJMoa1310669 (609 цитирований).

13. *Verhoef T.I., Ragia G., de Boer A., Barallon R., Kolovou G., Kolovou V. et al*. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon // N. Engl. J. Med. 2013; 369(24): 2304-12. doi.org/10.1056/nejmoa1311388.

14. *Johnson J.A., Cavallari L.H*. Warfarin Pharmacogenetics // Trends Cardiovasc. Med. 2015; 25(1): 33–41. doi: 10.1016/j.tcm.2014.09.001.

15. *Horne B.D., Lenzini P.A., Wadelius M., Jorgensen A.L., Kimmel S.E., Ridker P.M. et al*. Pharmacogenetic warfarin dose refinements remain significantly influenced by genetic factors after one week of therapy // Thromb. Haemost. 2012; 107(2): 232-40. doi.org/10.1160/th11-06-0388.

16. *Saffian S.M., Wright D.F.B., Roberts R.L., Duffull S.B*. Methods for Predicting Warfarin Dose Requirements // Ther. Drug Monit.2015; 37: 531–538. doi.org/10.1097/ftd.0000000000000177.

17. *Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L., Whirl-Carrillo M., Stein C.M., et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update // Clin.Pharmacol.Ther. 2017; 102(3): 397-404. doi:10.1002/cpt.668.

18. *Bousman C.A., Dunlop B.W*. Genotype, phenotype, and medication recommendation agreementamong commercial pharmacogenetic-based decision support tools // Pharmacogenomics J. 2018; 18(1): 613–622. doi:10.1038/s41397-018-0027-3.

19. Editorial. Freely associating // Nature Genet.1999; 22(1): 1-2. doi:10.1038/8702.

20. *Хромов-Борисов Н.Н*. Гармонизация статистических доказательств и предсказаний в биомедицине: сб. ст. Открытого российского статистического конгресса. Новосибирск: НГУЭУ, 2016. – 499 с. ISBN 978-5-7014-0730-3.

21. *Королёв В.Ю*. Теория вероятностей и математическая статистика // М.: ТК Велби,Изд-во: Проспект, 2008. – 160 с. ISBN 978-5-482-01946-7.

22. GraphPad Software. GraphPad Prism 8 Statistics Guide. Asterisks. Graphpad.com.ttps://www.graphpad.com/guides/prism/8/statistics/extremely_significant_results.htm. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

23. *Рубанович А.В*. Пересмотр критического уровня значимости (0,005 вместо 0,05): байесовский след // Радиационная биология, радиоэкология. 2018.Т. 58. № 5. С. 453–462. DOI: 10.1134/S0869803118050156

24. *Benjamin D.J., Berger J.O., Johannesson M., Nosek B.A., Wagenmakers E.-J., Berk R. et al*. Redefine statistical significance // Nat. Hum. Behav. 2018; 2(1): 6-10. doi:10.1038/s41562-017-0189-z. (674 цитирования)

25. P-value Empirical Null calibration. stefano-cabras.shinyapps.io. https://stefano-cabras.shinyapps.io/p-value_calibration/. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

26 *Cabras S., Castellanos M.E*. *P*-value calibration in multiple hypotheses testing // Stat. Med. 2017; 36(18): 2875-2886. doi:10.1002/sim.7330.

27. *Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н*. Биометрия. Л.: ЛГУ, 1982. – 264 с.

28. *Хромов-Борисов Н.Н*. Биостатистические программы свободного доступа // Травматология и ортопедия России, 2015.Т. 4. № 78. С. 54-159.

29. *Colquhoun D.* The reproducibility of research and the misinterpretation of p-values // R. Soc. Open Sci. 2017; 4(12): 171085. doi:10.1098/rsos.171085.

30. *Colquhoun D*. The false positive risk: A proposal concerning what to do about p-$_{v}$alues // Am. Stat. 2019; 73(1): 192-201. doi: 10.1080/00031305.2018.1529622.

31. *Held L., Ott M.* On *p*-values and Bayes factors // Annu. Rev. Stat. Appl. 2018; 5: 393-419. doi:10.1146/annurev-statistics-031017-100307.

32. *Lazzeroni L.C., Lu Y., Belitskaya-Levy I*. Solutions for quantifying *P*-value uncertainty and replication power // Nature Methods. 2016; 13(2): 107-108. doi:10.1038/nmeth.3741.

33. *Vsevolozhskaya O., Ruiz G, Zaykin D*. Bayesian prediction intervals for assessing *P*-value variability in prospective replication studies // Transl. Psychiatry. 2017; 7(12): 1271. doi:10.1038/s41398-017-0024-3.

34. Media.nature.com. https://media.nature.com/original/nature-assets/nmeth/journal/v13/n2/extref/nmeth.3741-S2.xls. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

35. LePAC. http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

36. Bayesian Calibrations of P-Values [R package pCalibrate version 0.1-1]. Cran.r-project.org. https://cran.r-project.org/web/packages/pCalibrate/index.html. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

37. bayesian-PValue-Prediction-Intervals. GitHub. https://github.com/dmitri-zaykin/bayesian-PValue-Prediction-Intervals.https://github.com/gabriel-ruiz/bayesian-PValue-Prediction-Intervals Published 2019. Accessed September 10, 2019.

38. False Positive Risk calculator (FPR). Fpr-calc.ucl.ac.uk. http://fpr-calc.ucl.ac.uk. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

39. *Sawilowsky S.S.* New effect size rules of thumb // J. Mod. Appl. Stat. Methods. 2009; 8(2): 597 – 599. doi.org/10.22237/jmasm/1257035100. 587 цитирований.

40. *Hopkins W.G*. A scale of magnitudes for effect statistics. A new view of statistics // URL http://sportsci:resource/stats/effectmag.html

41. *Cohen J*. Statistical power analysis for the behavioral sciences // NJ: Erlbaum, 1998. –567 p. http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf

42. *Reichel C*., Statistics for journalists: Understanding what effect size means // Journalists's Resources, June 25, 2019. https://journalistsresource.org/tip-sheets/research/effect-size-statistics-risk-ratio/

43. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А*. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2016. Т. 6. № 1. С. 5–39.

44. Phi Coefficient (Mean Square Contingency Coefficient) - Statistics How To. https://www.statisticshowto.datasciencecentral.com/phi-coefficient-mean-square-contingency-coefficient. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

45. FAQ/effectSize- CBU statistics Wiki. Imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk. http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/statswiki/FAQ/effectSize. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

46. *Kotrlik J.W., Williams H.A*. The incorporation of effect size in information technology, learning, and performance research // Information Technology, Learning, and Performance Journal. 2003; 21(1): 1–7.

47. *Kotrlik J.W., Atherton J.C., Williams H.A., Jabor K.* Reporting and interpreting effect size in quantitative agricultural education research // J. Agric. Educ. 2011; 52(1): 132–142.doi: 10.5032/jae.2011.01132 (377 цитирований).

48. https://www.researchgate.net/post/How_do_you_interpret_the_odds_ratio_OR. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

49. *Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н*. Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов // Экол. генетика. 2013. Т. 9. № 1. С. 77-90.

50. *Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г*. Введение в психофармакогенетику // СПб.: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с. ISBN 978-5-7452-0020-5.

51. *Hoppe F.M., Daniel J. Hoppe D.J., Walter S.D*. Odds ratios deconstructed: A new way to understand and explain odds ratios as conditional risk ratios // J. Clin. Epidemiol. 2017; 82:87-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.007.

52. *Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Зюбова Н.И. и др*. / Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2013. – 20 с.

53. *Schield M*.Confounding and Cornfield: back to the future // Sorto M.A., White A., Guyot L. (Eds.), Looking back, looking forward. Proceedings of the Tenth International Conference on Teaching Statistics (ICOTS10, July, 2018), Kyoto, Japan. iase-web.org

54. *Ioannidis J.* Commentary: Grading the credibility of molecular evidence for complex diseases // Int. J. Epidemiol. 2006; 35(3): 572–577.

55. *Хромов-Борисов Н.Н., Рубанович А.В*. Генетика предрасположенностей – разбитые мечты и утраченные грезы. Труды 3-й Московской Международной Научно-практической Конференции / Иммунофизиология: аутоиммунитет в норме и патологии и вопросы предиктивно-превентивной медицины. – М.: 1-3 октября г. 388 с. http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/3IMPH_2012.pdf

56. *Edgren G., Hjalgrim H., Rostgaard K., Norda R, Wikman A, Melbye M., Nyré O*. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to AB0 blood type: a cohort study // Am. J. Epidemiol. 2010; 172(11): 1280–1285. doi: 10.1093/aje/kwq299.

57. S2 ABOestimator. Webpages.fc.ul.pt. http://webpages.fc.ul.pt/~pjns/Soft/ABOestimator/. Published 2019. AccessedSeptember 10, 2019.

58. *Liu J*. PowerMarker homepage. Brcwebportal.cos.ncsu.edu. https://brcwebportal.cos.ncsu.edu/powermarker/index.html. Published 2019. AccessedSeptember 10, 2019.

59. *Pagnotta M.A*. Comparison among methods and statistical software packages to analyze germplasm genetic diversity by means of codominant markers // J. 2018; 1: 197–215. doi:10.3390/j1010018.

60. *Peakall R., Smouse P.E*. Genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research – an update // Bioinformatics. 2012; 28(19): 2537–2539. doi:10.1093/bioinformatics/bts460 (16255 цитирований).

61. *Вохмянина Н.В.* Опыт HLA-генотипирования больных целиакией. Диагностическая значимость HLA-DQ2 и HLA-DQ8 // Медицинская генетика. 2010. Т. 9. № 7. С. 33–41.

62. StatXact® 12. Cytel.com. https://www.cytel.com/software/statxact. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

63. JASP - A Fresh Way to Do Statistics. JASP - Free and User-Friendly Statistical Software. https://jasp-stats.org/. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

64. Chi-square Test. Langtest.jp. http://langtest.jp/shiny/chi/. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

65. *Плоткин В.Я., Иващенко Т.Э., Воронель В.Л., Зарипова З.А., Азанчевская С.В., Хромов-Борисов Н.Н*. Острый период инфаркта миокарда и генетическая предрасположенность. Сообщение I. Полиморфизмы гена фактора некроза опухолей альфа (*TNFA*) // Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2007. Т. 3. № 1. С. 1–21.

66. *Хромов-Борисов Н.Н.* Приложение: Биометрические аспекты популяционной генетики // Кайданов Л.З. Генетика популяций. – М.: Высшая школа, 1996. – 320 с. ISBN 5-06-002575-6. www.academia.edu/1622053/Biometrical_aspects_of_population_genetics

67. *Weedon M.N., Jackson L., Harrison J.W., Ruth K.S., Tyrrell J., Hattersley A.T., Wright C.F*. Very rare pathogenic genetic variants detected by SNP-chips are usually false positives:implications for direct-to-consumer genetic testing // https://www.biorxiv.org/content/10.1101/696799v1

68. Statistical tests.Cog-genomics. https://www.cog-genomics.org/software/stats. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

69. *Глотов А.С*. Генетические и средовые факторы риска развития гестоза у женщин, артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей:дисс.д-ра. биол. наук.03.02.07. СПб., 2017. – 420 с. disser.spbu.ru/disser/dissertatsii-dopushchennye-k-zashchite-i-svedeniya-o-zashchite/details/12/1309.html.

70. *Rousset F.* GENEPOP'007: a complete re-implementation of the GENEPOPsoftware for Windows and Linux. Mol. Ecol. Resour. 2008; 8(1):103-106. https://doi.org/10.1111/j.1471-8286.2007.01931.x (6934 цитирования).

71. Jurgott. org. http://www.jurgott.org/linkage/FPtest.html. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

72. *Ayres K.L., Balding D.J*. Measuring departures from Hardy-Weinberg: a Markov chain Monte Carlo method for estimating the inbreeding coefficient // Heredity. 1998; 80(6): 769-777. doi:10.1046/j.1365-2540.1998.00360.x.

73. Statistical Genetics Group - Software. Reading.ac.uk. http://www.reading.ac.uk/Statistics/genetics/software.html. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

74. *Anderson C.A., Pettersson F.H., Clarke G.M., Cardon L.R., Morris A.P., Zondervan K.T*. Data quality control in genetic case-control association studies // Nat.Protoc. 2010; 5(9): 1564–73. doi:10.1038/nprot.2010.116. (647 цитирований).

75. *Chen B., Cole J.W., Grond-Ginsbach C*. Departure from Hardy Weinberg equilibrium and genotyping error // Front. Genet. 2017; 8: 167. doi: 10.3389/fgene.2017.00167.

76. *Xu J., Turner A., Little J., Bleecker E.R., Meyers D.A*. Positive results in association studies are associated with departure from Hardy-Weinberg equilibrium: hint for genotyping error? // Hum. Genet. 2002; 111(6): 573–574. doi:10.1007/s00439-002-0819-y.

77. *Zintzaras E*. Impact of Hardy-Weinberg equilibrium deviation on allele-based risk effect of genetic association studies and meta-analysis // Eur. J. Epidemiol. 2010; 25(8): 553-560. doi:10.1007/s10654-010-9467-zff.

78. *Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Котловский Ю.В., Бочанова Е.Н. и др*. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией // Фармакогенетика ифармакогеномика. 2015. № 2. С. 24–28.

79. *Strachan T., Read A*. Human Molecular Genetics. 4th ed., Garland Sciencеб 2011. 812 p.

80. Bayes Factor Calculators. Perception and Cognition Lab. Pcl.missouri.edu. http://pcl.missouri.edu/bayesfactor. Published 2019. Accessed September 10, 2019.

81. *Bousman C.A., Arandjelovic K., Mancuso S.G., Eyre H.A., Dunlop B.W*. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials // Pharmacogenomics. 2019; 20(1): 37-47. doi:10.2217/pgs-2018-0142.

82. *Suurmond R., van Rhee H., Hak T*. Introduction, comparison, and validation of *Meta-Essentials*: A free and simple tool for meta-analysis // Res. Syn. Meth. 2017; 8(4): 537–553. DOI: 10.1002/jrsm.1260

83. *Hak T., Van Rhee H. J., Suurmond R*. How to interpret results of meta-analysis // Netherlands: Erasmus Rotterdam Institute of Management. 2016. www.erim.eur.nl/researchsupport/meta-essentials/downloads.

84. *Березовская Г.А., Смирнова О.А., Петрищев Н.Н., Папаян Л.П., Карпенко М.А., Головина О.Г., Хромов-Борисов Н.Н*. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства // Атеротромбоз. 2015. № 1. С. 40–51. doi:10.21518/2307-1109-2015-1-40-51.

85. *Berezovskaya G., Smirnova O., Malev E., Khromov-Borisov N., Klokova E., Karpenko M. et al*. Thrombin generation test for evaluation of antiplatelet treatment in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention // Platelets. 2018; 29(2): 185-191. doi: 10.1080/09537104.2017.1294680.

86. *CastoldiE., Rosing J*. Thrombin generation tests // Thrombosis Res. 2011; 127(3): 21–25, doi:10.10l6/S0049-384S(1 1)70007-X (138 цитирований).

87. *Chong, J., Soufan, O., Li, C., Caraus, I., Li, S., Bourque, G., Wishart, D.S., Xia, J*. MetaboAnalyst 4.0: towards more transparent and integrative metabolomics analysis. Nucl. Acids Res. 2015; 46: W486-494. (393 цитирования).

88. *Excoffier, LischerH.E.* Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. Molecular Ecology Resources. 2010; 10: 564-567. (10245цитирований).

89. *Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. G.* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences // BehaviorResearch Methods, 2007;39(2):175-191. https://doi.org/10.3758/BF03193146(24587 цитирований).

90. *Zhang Q., Wang S., Ott J*. Combining identity by descent and association in genetic case-control studies // BMC Genet. 2008; 9:42. https://doi.org/10.1186/1471-2156-9-42

91. *Goksuluk D., Korkmaz S., Zararsiz G., Karaagaoglu A.E*. (2016). easyROC: An interactive Web-tool for ROC curve analysis using R language environment // The R Journal, 2019; 8(2): 213-230. doi:10.32614/RJ-2016-042

92. *Uanhoro J. O*. (2017). Effect size calculators. *Available online at: https://effect-size-calculator.herokuapp.com/*.

93. The jamovi project (2019). *jamovi* (Version 0.9) [Computer Software].

94. *Geffré A., Concordet D., Braun J.-P., Trumel C*. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel // Vet. Clin. Pathol., 2011; 40(1)07–112. doi: 10.1111/j.1939-165X.2011.00287.x(246 цитирований)

95. *Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D*. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis // Palaeontologia Electronica, 2001; 4(1): 9pp. http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm(12439 цитирований).

96. *Pike N*. Using false discovery rates for multiple comparisons in ecology and evolution // Methods Ecol. Evol. 2011; 2(30: 278–282. doi: 10.1111/j.2041-210X.2010.00061.x (330 цитирований).

97. *Ho J., Tumkaya T., Aryal S., Choi H., Claridge-Chang A*. Moving beyond P values: Everyday data analysis with estimation plots // Nature Methods. 2019; 16(7): 1548-7105. DOI: 10.1038/s41592-019-0470-3

98. *Abramson, J.H*. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // Epidemiol. Perspect. Innov. 2011; 8(1):1-9. DOI: 10.1186/1742-5573-8-1 (504 цитирования).

Глава 6.
ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИКОВ

6.1. Фармакогенетика амисульприда

Амисульприд (АМС) — АПІ генерации (ААП) из семейства замещенных бензамидов, используемый для лечения шизофрении[1]. АМС показал высокую эффективность при лечении негативных симптомов у пациентов с шизофренией [2].Впервые АМС был синтезирован в 1990-х годах французской фармацевтической компанией Sanofi-Aventis, срок действия патента истек к 2008 году. На данный момент препарат продается во многих странах, но не разрешен в Канаде, США и Японии [3].

Как и другие бензамидные АП, такие как сульпирид, АМС связан с высоким риском повышения уровня пролактина в крови, что потенциально может привести к нарушению менструального цикла, к гинекомастии у мужчин, к секреции грудного молока, не связанной с грудным вскармливанием, к нарушению фертильности, к импотенцией, к боли в груди. Как в низких, так и в высоких дозах АМС обычно не вызывает серьезных НР. В сравнительных исследованиях АМС показал частоту возникновения ЭПС, сходную с таковой у плацебо, и ниже, чем у галоперидола, флупентиксола или флуфеназина. Нейроэндокринные НР редко регистрируются при приеме АМС в низких дозах и в дозахболее 600 мг/сут. Бессонница и возбуждение при приеме препарата возникают редко [4].Терапия АМС может приводить к увеличению массы тела, однако препарат значительно реже вызывает НР, чем другие АП [5, 6].

Хотя АМС является одним из наиболее эффективных АПпри лечении шизофрении, ответ на терапию у многих пациентов с шизофренией остается неудовлетворительным [7]. Более того, специалистам сложно предсказать реакцию на лечение, поскольку для проявления эффекта и НРможет потребоваться до 6–8 недель [8]. Поэтому многие исследования направлены на определение предикторов эффективности терапии, включая большое количество фармакогенетических исследований безопасности и эффективности АМС [9, 10].

Механизм действия

Специфический механизм действия АМС в настоящее время до конца не изучен. Предполагается, что АМС преимущественно связывается с рецепторами дофамина D_2/D_3 в лимбических структурах ГМ. В высоких дозах АМС выступает в качестве антагониста постсинаптических рецепторов D_2/D_3, что приводит к снижению передачи дофамина, а низкие дозы преимущественно блокируют пресинаптические рецепторы D_2/D_3, что приводит к усилению передачи дофамина [11]. Терапевтическая активность АМС при лечении дистимии и негативных симптомов шизофрении обусловлена тем, что он блокирует пресинаптические дофаминовые D_2-рецепторы, которые регулируют высвобождение дофамина в синапс. Блокируя D_2-рецепторы, АМС увеличивает концентрацию дофамина в синапсе. Повышенная концентрация дофамина воздействует на D_1-рецепторы, что приводитк редукции депрессивных симптомов (при дистимии) и негативных симптомов шизофрении [11].Предполагается, что АМС не имеет аффинности к другим рецепторам, таким как D_1-, D_4-, D_5-рецепторы дофамина, а также к адренергическим, гистаминергическим, серотонинергическим или холинергическим рецепторам [12].

Лекарственные формы

АМС выпускается для перорального приема в виде таблеток по 50 и 200 мг, для парентерального приема в виде ампул по 4 мл. Рекомендуемая пероральная доза АМС при лечении пациентов с преимущественно негативными симптомами шизофрении составляет от 50 до 300 мг/день, а оптимальная доза для этой группы пациентов составляет приблизительно 100 мг/день. При лечении пациентов с преимущественно продуктивными симптомами шизофрении пероральные дозы АМС от 400 до 800 мг/день являются оптимальными. Дозировки до 1200 мг/день были изучены, но увеличение эффективности не регистрировалось в исследовании с диапазоном дозы выше 800 мг/день, вероятно, это связано с повышенной частотой возникновения ЭПС [13].АМС назначается два раза в день. Низкая частота возникновения желудочно-кишечной непереносимости, связанной с АМС, и его длительный период полувыведения могутпозволить принимать препарат один раз в день, даже в высоких дозах. АМС может приниматься независимо от приема пищи. Показано, что прием пищи с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием воды снижает степень абсорбции АМС [1, 13].

Фармакокинетика и фармакодинамика

АМС подвергается минимальному метаболизму, образуя два основных неактивных метаболита [14]. После однократного перорального приема АМС в дозе 50 мг пиковая концентрация в плазме составляла приблизительно 56 мкг/л через 4 часа. АМС быстро распределяется по тканям (объем распределения 5,8 л/кг) и минимально связан с белками плазмы (17%). Абсолютная биодоступностьАМС составляет ≈50% [14]. АМС выводится главным образом почками, при дозах 50–200 мг у здоровых добровольцев почти 50% внутривенной дозы и 22–25% пероральной дозы выводятся с мочой в виде неизмененного препарата.ФармакокинетикаАМС не изменяется после повторного перорального приема 200 мг/день в течение 7 дней [15].Элиминация является двухфазной после перорального введения с периодом полувыведения из ПК приблизительно 12 часов. Почечный клиренс у здоровых добровольцев составляет около 20 л/ч [3].

Фармакогенетика

Оценить риск развития НР при Приеме АМС, повысить эффективность, комплаентность и безопасность терапии возможно на основании комплексной оценки фармакогенетического профиля пациента. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направленияфармакогенетических исследований:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМС: ген Р-гликопротеина *(ABCB1)*;

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС (табл. 1):гены рецептора меланокортина*(MC4R),* инсулин-индуцированного белка *(INSIG2)*, рецептора серотонина подсемейства 5-НТ2С *(HTR2C)*.

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМС (табл. 2): гены белка-1В *(ANKS1B)*, синаптосомально-ассоциированного белка *(SNAP25),* Р-гликопротеина *(ABCB1)*, рецептора меланокортина*(MC4R)*, дофаминового рецептора D_2*(DRD2)*, рецептора серотонина 5-HT1A *(HTR1A)*, катехол-О-метилтрансферазы*(COMT)*.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМС

АМС не подвергается интенсивному метаболизму и до 25% дозы при пероральном приемевыводится в неизмененном виде почками, в связи с этим исследование геновферментов, задействованных в биотрансформациипрепарата,не проводилось. Продукт гена *ABCB1* — белок Р-гликопротеин является одним из важнейших транспортеров ЛС, в частности АМС, через биологические мембраны. ОНВ 1199G>A гена *ABCB1* был изучен на клеточной модели. Показано, что рекомбинантные клетки ABCB1-1199A обладали большей чувствительностью к АМС, чем клетки ABCB1wt. Установлено, что носительство аллели TOHBrs2229109 ассоциировано со сниженным транспортом препарата в клетках LLC-PK1 C[16].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС

MC4R Увеличение веса является ограничивающим и частым побочным эффектом АМС. Ген рецептора меланокортина-4 (MC4R) является геном-кандидатом, возможно, влияющим на увеличение веса при приеме АМС. Было установлено, что носительство ОНВ rs489693 и rs17782313 гена *MC4R* ассоциировано с антипсихотик-индуцированным увеличением массы тела. Гомозиготные носители аллеля А rs489693 демонстрировали увеличение веса в 2,2 раза по сравнению с носителями СС-генотипа (+1 кг после 4 недель лечения) [5]. Носительство генотипа СС ОНВ rs17782313 связано с повышенным риском увеличения веса при приёме АМС, клозапина, оланзапина, палиперидона, кветиапина или рисперидона по сравнению с генотипами СТ + ТТ [17].

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС

Ген	Вариант	Продукт	Результат	Источник
MC4R	rs489693	Рецептор меланокортина	Носительство генотипа АА ассоциировано с высоким риском развития гипертриглицеридемии и увеличения веса	5
	rs17782313		Носительство генотипа СС ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	17
INSIG2	rs10490624	Инсулин-индуцированный белок	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	18
HTR2C	rs3813929	Рецептор серотонина подсемейства 5-НТ2С	Носительство генотипаGGассоциировано с высоким риском развития АИНВ	18

Ген *INSIG2* Инсулин-индуцированный ген (*INSIG*) блокирует внутриклеточный синтез холестерина. Сверхэкспрессия гена приводит к снижению уровня триглицеридов в ПК. Показано, что носительство генотипа ТТ ОНВ rs10490624 не ассоциировано с увеличением веса при лечении АМС, клозапином, оланзапином, кветиапином или рисперидоном у людей с шизоаффективным расстройством и шизофренией по сравнению с носительством генотипом СТ [18].

Ген *HTR2C* АП, вызывающие АИНВ, демонстрируют высокое сродство к рецепторам 5-НТ2С [19], которые участвуют в регуляции расхода энергии посредством активации путей передачи сигналов центрального меланокортина и лептина (LEP) [20]. Наиболее интенсивно исследуемым ОНВгена*HTR2C* является -759С/Т (rs3813929), который расположен в промоторной области гена и, как было показано,оказывает влияние на экспрессию. Установлено, что носительство генотипа GG ассоциировано свысоким риском развития АИНВ при лечении АМС, клозапином, оланзапином, кветиапином или рисперидоном у пациентов с шизоаффективным расстройством и шизофренией по сравнению с генотипами АА + AG [18].

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМС

АМС показал свою эффективность при терапии расстройств шизофренического спектра, однако часть пациентовне отвечают на терапию данным препаратом [7]. Более того, специалистам сложно предсказать реакцию на лечение АМС, поскольку для проявления эффекта может потребоваться до 6–8 недель [8].

Ген *ANKS1B*ANKS1B является частью большого постсинаптического комплекса, который содержит нейротрансмиттерные рецепторы и белки, связанные как было показано, с развитием шизофрении [21]. При секвенировании экзома были выявлены мутации denovoв гене*ANKS1B* у пациентов с шизофренией [22]. Установлено, что носительство аллелиТОНВrs7968606 ассоциировано с более быстройредукцией позитивных и негативных симптомов, оцененной по шкалеPANSS после 6 недель лечения АМС [10].

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМС

Ген	Вариант	Продукт	Результат	Источник
ANKS1B	rs7968606	Белок 1В (ANKS1B)	Носительство генотипа СС ассоциировано с высокой эффективностью терапии	10
SNAP25	rs8636	Синаптосомально-ассоциированный белок (SNAP)	Носительство генотипа СТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	23
DRD2	rs1079597	Белок рецептора дофамина D2	Носительство аллелиС ассоциировано с высокой эффективностью терапии	24
HTR1A	rs10042486	Рецептор серотонина 5-НТ1А	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	28
COMT	rs4680	Катехол-О-метилтрансфераза	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии	29

Ген *SNAP25* Ген синаптосомально-ассоциированного белка 25 (*SNAP25*) является перспективным геном-кандидатом, связанным с ответом на лечение АП. Установлено, что носительство генотипа СТ ОНВ rs8636 гена *SNAP25* связано с лучшим ответом на АМС [23].

Ген *DRD2* Показано, что носительство аллели СОНВ rs1079597 гена, кодирующего белок рецептора дофамина D2 (*DRD2*), ассоциировано с высокой эффективностьютерапии АМС у пациентов с шизофренией [24].

Ген *HTR1A* 5НТR1А является подтипом 5НТ-рецепторов, которые служат соматодендритными рецепторами, опосредует тормозящую нейротрансмиссию [25, 26]. Установлено изменение активности этих рецепторов у пациентов с шизофренией в направлении снижения уровней связывания 5НТR1А в коре ГМ[27]. У носителей генотипа ТТ ОНВ rs10042486 зарегистрирована высокая эффективность АМСпо сравнению с носителями генотипов СС + СТ [28].

Ген *COMT* Фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT) участвует в патогенезе психических расстройств. Носители А-аллели (Met) ОНВ rs4680 показывают лучший ответ на терапию АМС по сравнению с носителями альтернативной аллели [29].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sanofi Synthelabo*. Solian: summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://emc.medicines.org.uk [Accessed 2004 Mar 17]

2. *Furukawa, T.A., Levine, S.Z., Tanaka, S., Goldberg, Y., Samara, M., Davis, J.M., Cipriani, A., Leucht, S.*, 2015. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. JAMA Psychiatry 72, 14–21

3. *McKeage, K., &Plosker, G. L.* (2004). Amisulpride. CNS Drugs, 18(13), 933–956.

4. *Sartorius M*, *Fleischhacker W.W, Gjerris A, et al*. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. CurrOpin Psychiatry 2002; 15 Suppl. 1: S1-51

5. *Malhotra, A.K*. (2012). Association Between Common Variants Near the Melanocortin 4 Receptor Gene and Severe Antipsychotic Drug–Induced Weight Gain. Archives of General Psychiatry, 69(9), 904.

6. *H. Schoemaker, Y. Claustre, D. Fage, L. Rouquier, K. Chergui, O. Curet, A. Oblin, F. Gonon, C. Carter, J. Benavides and B. Scatton* (1997). Neurochemical Characteristics of Amisulpride, an Atypical Dopamine D2/D3 Receptor Antagonist with Both Presynaptic and Limbic Selectivity. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics January 1997, 280 (1) 83-97

7. *Kahn R.S, Fleischhacker W.W, Boter H, et al*. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371:1085–1097

8. *Stern, T. A., Fava, M., Wilens, T. E., & Rosenbaum, J.F.* (2015). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. Toronto,Canada: Elsevier Health Sciences.

9. Pouget, J. G., Shams, T. A., Tiwari, A. K., & Muller, D. J. (2014). Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. Dialogues in Clinical Neuroscience, 16, 555–566.

10. *Kang, S.-G., Chee, I.-S., Lee, K., & Lee, J*. (2017). rs 7968606 polymorphism of ANKS1B is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 32(2), e2562. doi:10.1002/hup.2562

11. *Kasper S.* Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of schizophrenia. IntClinPsychopharmacol; 2002 Dec; 17 Suppl 4: S19-26

12. *Scatton B, Claustre Y, Cudennec A, et al*. Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. IntClinPsychopharmacol 1997 May; 12 Suppl 2: S. 29-36.

13. *Coukell, A. J., Spencer, C. M., & Benfield, P*. (1996). Amisulpride. CNS Drugs, 6(3), 237–256.

14. *Dufour A, Desanti C*. Pharmacokinetics and metabolism of amisulpride [in French]. Annales De Psychiatrie 1988; 3 (3) 298-305.

15. *Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al*. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol 2002 Jan; 17 (1): 1-13.

16. *Wang, R., Sun, X., Deng, Y., &Qiu, X*. (2018). ABCB1 1199G > A Polymorphism Impacts Transport Ability of P-gp-Mediated Antipsychotics. DNA and Cell Biology, 37(4), 325–329.

17. *Czerwensky, F., Leucht, S., &Steimer, W.* (2013). MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? The International Journal of Neuropsychopharmacology, 16(09), 2103–2109.

18. *Opgen-Rhein, C., Brandl, E. J., Müller, D. J., Neuhaus, A. H., Tiwari, A. K., Sander, T., &Dettling, M*. (2010). Association ofHTR2C, but notLEPorINSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. Pharmacogenomics, 11(6), 773–780.

19. *Melkersson K.I, Hulting A.L, Brismar K.E*: Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. J. Clin. Psychiatry 61, 742–749 (2000).

20. *Heisler L.K, Cowley M.A, Tecott L.H et al*.: Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. Science 297(5581), 609–611 (2002).

21. *Fernandez, E., Collins, M. O., Uren, R. T., Kopanitsa, M. V., Komiyama, N. H., Croning, M. D.*, … Grant, S. G. (2009)

22. Targeted tandem affinity purification of PSD-95 recovers core postsynaptic complexes and schizophrenia susceptibility proteins. Molecular Systems Biology, 5, 269.; Tindi, J. O., Chavez, A. E., Cvejic, S., Calvo-Ochoa, E., Castillo, P. E., & Jordan, B. A. (2015). ANKS1B gene product AIDA-1 controls hippocampal synaptic transmission by regulating GluN2B subunit localization. The Journal of Neuroscience, 35, 8986–8996.

23. *Kang, S.-G., Chee, I.-S., Chang, H. S., Na, K.-S., Lee, K., & Lee, J*. (2017). Polymorphism of the SNAP25 gene is associated with symptom improvement in schizophrenic patients treated with amisulpride. Neuroscience Letters, 661, 46–50.

24. *Kang, S.-G., Na, K.-S., Lee, H.-J., Chee, I.-S., Lee, K., & Lee, J*. (2015). DRD2 Genotypic and Haplotype Variation Is Associated With Improvements in Negative Symptoms After 6 Weeks' Amisulpride Treatment. Journal of Clinical Psychopharmacology, 35(2), 158–162

25. *Lesch K.P, Gutknecht L.* (2004) Focus on The 5-HT1A receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. Int. J Neuropsychopharmacol 7:381–385

26. *Blier P., de Montigny C*. (1987) Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT1A agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. Synapse 1:470–480

27. *Lopez-Figueroa A.L., Norton C.S., Lopez-Figueroa M.O., ArmelliniDodel D., Burke S., Akil H., Lopez J.F., Watson S.J.* (2004) Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry 55:225–233

28. *Crisafulli, C., Chiesa, A., Han, C., Lee, S.-J., Park, M. H., Balzarro, B.*, … *Serretti, A*. (2011). Case–control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of 5HTR1A variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 262(3), 199–205.

29. *Chen, C.-Y., Yeh, Y.-W., Kuo, S.-C., Ho, P.-S., Liang, C.-S., Yen, C.-H.*, … *Huang, S.-Y*. (2016). Catechol-O-methyltransferase gene variants may associate with negative symptom response and plasma concentrations of prolactin in schizophrenia after amisulpride treatment. Psychoneuroendocrinology, 65, 67–75.

6.2. Фармакогенетика арипипразола

Арипипразол (АРП) – АПII генерации (ААП), производное пиперазинилхинолинона, известен также под торговым названием Абилифай. Впервые процедура синтеза АРП и его антипсихотическая активность были описаны Oshiro с соавт. и запатентованы компанией Otsuko в 1991 г. Патент описывает 7-[(4-фенилпиперазино)-бутокси] карбостирилы, включая АРП, в качестве антагонистов дофаминергических нейротрансмиттеров [1, 2]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2006 году и применяется в рамках терапии шизофрении и биполярного аффективного расстройства у взрослых пациентов.

FDA одобрило применение АРП для лечения шизофрении в ноябре 2002 года и одобрило АРП для лечения мании при биполярном аффективном расстройстве в сентябре 2004 года. Европейская комиссия одобрила использование АРП в июне 2004 года. В Канаде АРП был одобрен для лечения симптомов шизофрении и острой мании в июле 2009 года [3]. Позже показания к применению АРП были расширены дляназначения при лечении депрессивного расстройства у взрослых пациентов (в качестве дополнительной терапии), раздражительности при расстройствах аутистического спектра и синдрома Жиля де ла Туретта у детей [4]. В настоящее время имеются данные об успешном применении АРП по таким незарегистрированным («off-label») показаниям, как нарушение поведения и ажитация при деменции, нарушение поведения у детей и подростков, расстройства, связанные с нарушенным контролем за импульсивностью, посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство (в качестве дополнения к терапии СИОЗС) [5].

АРП демонстрирует относительно благоприятный профиль НР по сравнению с АП I и II генераций, применение которых часто способствует развитию ЭПС или метаболического синдрома. Препарат связан с низкой частотой возникновения ЭПС, увеличения массы тела, сердечно-сосудистых нарушений, гиперпролактинемии, гиперхолестеринемии и нарушением регуляции глюкозы. Метаанализ, проведенный Marder и соавт. (2003), определил, что НР, возникающие при приеме АРП, включают сонливость, тошноту, рвоту, акатизию и головокружение[6]. У детей и подростков применение АРП ассоциировано с увеличением риска развития острой ЭПС с частотой 17% [7]. Также были зафиксированы случаи развития острой дистонии после однократного приема АРП, но данный эффект наблюдался у пациентов, страдающих зависимостью от кокаина [8].

Механизм действия

АРП имеет уникальный фармакологический профиль, может действовать как полный антагонист, умеренный антагонист или частичный агонист рецепторов дофамина D_2 (D2R). Эффективность АРП в основном можно объяснить этой комбинацией частичного агонизма/антагонизма в отношении D_2-рецепторов и рецепторов серотонина 5-HT_{1A}, а также антагонизма в отношении рецепторов серотонина 5-HT_{2A}[9].

АРП обладает высоким сродством к подтипам D_2 и D_3-дофаминовымрецепторам, в то время как сродство ограничено или незначительно для подтипов рецепторов дофамина D_1 (D1R), D_4 (D4R) и D_5 (D5R). Среди серотонинергических рецепторов АРП имеет очень высокое сродство к рецепторам 5-HT_{1A} (5-HTR1A), 5-HT_{2A} (5-HTR2A), 5-HT_{2B} (5-HTR2B) и 5-HT_7 (5-HTR7). Сродство является умеренным по отношению к рецепторам 5-HT_{1D} (5-HTR1D) и 5-HT_{2C} (5-HTR2C), ограниченным по отношению к рецепторам 5-HT_{1B} (5-HTR1B), 5-HT_3 (5-HTR3) и 5-HT_6 (5-HTR6) и незначительным по отношению к рецепторам 5-HT_{1E} (5-HTR1E) и 5-HT_5 (5-HTR5) [10].АРП обладает умеренным сродством по отношению к адренергическим рецепторам α_{1A}, α_{1B}, α_{2A} и α_{2C} и к гистаминергическим рецепторам H_1 (H1R). Соединение также имеет ограниченную аффинность к рецепторам α_{2B}, β_1, β_2 и H_3. Аффинность незначительна по отношению к холинергическим, глутаматергическим, опиоидным и ГАМК-рецепторам [10].

Лекарственные формы

АРП выпускается в виде таблеток по 2, 5, 10, 15, 20 и 30 мг, таблеток для рассасывания по 10 и 15 мг, раствора для приема внутрь с концентрацией 1 мг/мл и раствора для внутримышечных инъекций 9,75 мг/1,3 мл. Препарат также выпускается в форме пролонга виде порошка для приготовления суспензии с медленным высвобождением по 300 и 400 мг (AbilifyMaintena®, не зарегистрирован в РФ). В Российской Федерации АРП зарегистрирован только в форме таблеток по 5, 10, 15 и 30 мг [11].

Фармакокинетика

Средний период полувыведения АРП составляет около 75 ч после приема внутрь и достигает 94 ч для дегидроАРП, его активного метаболита. Равновесная концентрация достигается в течение 14 дней после начала приема. После приема таблетки максимальная концентрация в ПК достигается в течение 3–5 часов. Биодоступность

при приеме препарата в таблетированной форме составляет 87% [12]. В терапевтических концентрациях АРП и дегидроАРП на 99% связываются с белками ПК, главным образом с альбумином. Фармакокинетика АРП, по-видимому, не зависит от возраста, пола или массы тела [13]. Полное насыщение D_2-рецепторов было описано для концентраций АРП в ПК, превышающей 100–150 нг/мл у пациентов [14] и 100–200 нг/мл у здоровых лиц [15]. Наилучшие показатели в плане снижения выраженности симптомов отмечались у пациентов с концентрацией препарата в ПК, составляющей от 150 до 300 нг/мл [16].

АРП в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP2D6 цитохрома P450 (CYP) до дегидроАРП и ряда других метаболитов. В свою очередь дегидроАРП метаболизируется только при участии CYP3A4 и CYP2D6 на несколько компонентов, а полученные метаболиты выводятся с мочой или калом. Из-за этих метаболических особенностей совместное введение АРП с ингибиторами CYP3A4 или CYP2D6 может потенциально влиять на фармакокинетику соединения. Хотя считается, что генотип не влияет на активность CYP3A4, было обнаружено, что генетические варианты CYP2D6 оказывают значительное влияние на плазменные концентрации и ряд других фармакокинетических параметров АРП и его активного метаболита [17]. Системный клиренс АРП существенно снижается за счет параллельного применения антидепрессантов из группы СИОЗС, в частности пароксетина (мощного ингибитора CYP2D6) и флувоксамина (менее сильный ингибитор как CYP2D6, так и CYP3A4). Это особенно актуально, т.к. АРП часто используется в сочетании с антидепрессантами при лечении депрессии с психотическими симптомами или при депрессивных симптомах [18].АРП также часто назначают совместно с нормотимиками в рамках схем для лечения биполярного аффективного расстройства [9]. Установлено, что одновременный прием АРП и карбамазепина (индукторCYP3A4) снижает значения C_{max} АРП и дегидроАРП и площадь под кривой концентрация — время (AUC) в ПК [19].

Фармакогенетика

В настоящее время имеются следующие основные направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности АРП.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АРП (табл. 1): гены ферментов системы цитохрома P450 (*CYP2D6)* и белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1)*.

2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии АРП(табл. 2): гены дегидрохолестеролредуктазы (*DHCR7*); рецептора дофамина (*DRD2/ANKK1*); ABCB-переносчика (белка множественной лекарственной устойчивости) (*ABCB1*); рецептора меланокортина (*MC4R*);каннабиноидного рецептора(*CNR1*); фермента, разрушающего эндоканнабиоиды (*FAAH*), амин-ассоциированного рецептора-6 (*TAAR6*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АРП

ABCB1 Установлено, что гомозиготное носительство аллели T*ABCB1*(3435T>C) ассоциировано с увеличением уровня АРП в ПК[20] (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АРП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
ABCB-переносчик (белок множественной лекарственной устойчивости)	*ABCB1*	rs1045642 3435 C>T	Носительство генотипаTTассоциировано с повышением концентрации АРП в ПК	20
		rs2229109	Носительство генотипаTTассоциировано с повышениемвнутриклеточной концентрации препарата	21
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	Медленные метаболизаторы (ММ) (* 4 / * 4, * 3 / * 4, * 4 / * 6, * 4 / * 4). Промежуточные метаболизаторы (ПМ) (* 4 / * 41, * 10 / * 10). Быстрыеметаболизаторы (БМ-s) (* 1 / * 3, * 1 / * 4, * 1 / * 5, * 2 / * 3, * 2 / * 4, * 2 / * 5, * 4 / * 35, * 1 / * 10, * 1 / * 41, * 2 / * 41). Быстрые метаболизаторы (БМ-f) (* 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 35, * 2 / * 2, * 35 / * 35).Сверхбыстрые метаболизаторы (* 1 / * 2xN, * 1 / * 35xN, * 2 / * 2xN, * 2 / * 35xN) (СБМ)	У ММ снижена скорость метаболизма[1]	22

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	Медленные метаболизаторы (ММ) (* 4 / * 4, * 3 / * 4, * 4 / * 6, * 4 / * 4). Промежуточные метаболизаторы (ПМ) (* 4 / * 41, * 10 / * 10). Быстрыеметаболизаторы (БМ-s) (* 1 / * 3, * 1 / * 4, * 1 / * 5, * 2 / * 3, * 2 / * 4, * 2 / * 5, * 4 / * 35, * 1 / * 10, * 1 / * 41, * 2 / * 41). Быстрые метаболизаторы (БМ-f) (* 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 35, * 2 / * 2, * 35 / * 35).Сверхбыстрые метаболизаторы (* 1 / * 2xN, * 1 / * 35xN, * 2 / * 2xN, * 2 / * 35xN) (СБМ)	У носителей *CYP2D6**4 снижена скорость метаболизм	23
			У носителей *CYP2D6**5 снижена скорость метаболизма	
			У носителей *CYP2D6**6 снижена скорость метаболизма	
			У носителей *CYP2D6**10 снижена скорость метаболизма[2]	24
			У носителей *CYP2D6**41 снижена скорость метаболизма[2]	
			У носителей *CYP2D6**1/*1 + *1/*10 (БМ) снижена скорость метаболизма при одновременном приеме пароксетина по сравнению с носителями *10/*10 + *10/*21 (ПМ)	18
			У носителей *CYP2D6**1/*1 + *1/*10 + *1/*21 + *1/*5 (БМ) не выявлена ассоциация с изменением скорости метаболизма при одновременном приеме флувоксамина по сравнению с *CYP2D6**10/*10 + *5/*10 (ПМ)	
			У ПМ повышена средняя концентрация АРП в ПК в 1,8 раз по сравнению сносителями *CYP2D6**1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6	25
			У ПМ повышена средняя концентрация в ПК в 1,6 раз по сравнению с носителями *CYP2D6**1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6	
			У ПМ повышена средняя концентрация АРП и дегидроАРП в 1,4 разав ПК по сравнению носителями *CYP2D6**1/*3 + *1/*4 + *1/*5 + *1/*6	

[1] У лиц с шизоаффективным расстройством.
[2] У здоровых волонтеров.

CYP2D6 Выявлено, что совместное введение АРП и пароксетина снижает системный клиренс АРП на 58% и 23% у БМ и ПМ соответственно, то есть ингибирование активности CYP2D6 при совместном введении пароксетина было выше у БМ, чем у ПМ. Совместное введение АРП и флувоксамина, менее мощного ингибитора CYP3A4, снижает системный клиренс АРП на 39% у БМ CYP2D6 и на 40% у ПМ, что указывает на ингибирующее влияние на ферменты CYP независимо от генотипа *CYP2D6*. Процент вклада CYP2D6 в общий клиренс (CYP2D6+CYP3A4) АРП, оцениваемый как сниженный процент клиренса при ингибировании фермента CYP, составил 62% для БМ и 24% для ПМ при совместном введении пароксетина, 40% для БМ, 18% для ММ при совместном введении флувоксамина [18].

2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии АРП

DHCR7 Синдром Смита-Лемли-Опица представляет собой рецессивное заболевание, вызываемое мутацией 7-дегидрохолестеринредуктазы (DHCR) с частотой гетерозиготного носительства 1–3%. Носительство минорных вариантов гена вызывает накопление 7-дегидрохолестерина (DHC) – высокоокисляемого и токсичного соединения. Показано, что АРП и тразодон повышают уровень 7-DHC *invitro* и *invivo*. Установлено, что носители минорной аллели имеют повышенную уязвимость к воздействию АРП и ТЗД по сравнению с носителями мажорной аллели [26].

DRD2/ANKK1 Установлено, что по сравнению с пациентами, имеющими генотипом TaqI A2/A2, носители генотипа A1 демонстрируют лучший терапевтический ответ в отношении продуктивной симптоматики по результатам 4-недельного лечения АРП. У пациентов с генотипом CC ОНВ 957 T>C была регистрировали менее выраженный ответ на терапию АРП в отношении симптомов возбуждения по сравнению с пациентами-носителями T/T [27].

Таблица 2

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии АРП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Дегидрохолестеролредуктаза	DHCR7	rs1044482 rs1790334 rs4316537 rs949177 rs736894 rs760241 rs909217	У носителей минорной аллели DHCR7при терапии АРП происходит накопление 7-дегидрохолестерина (DHC), который является высокоокисляемым и токсичным соединением	26
Рецептор дофамина	DRD2	rs6277	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	27
		rs1800497	Носительство генотипа A2/A2 ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
			Нет ассоциации с развитием гиперпролактинемии	28
	ANKK1	rs1800497	Носительство генотипов AA + AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	27
ABCB-переносчик (белок множественной лекарственной устойчивости)	ABCB1	rs1045642 rs1128503 rs2032582 rs2235048	Ассоциация с риском развития НР в виде дисфункции вегетативной нервной системы	29
Рецептор меланокортина	MC4R	rs489693	Носительство аллели Аассоциировано свысоким рискомразвития АИНВ	30
			Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ и гипертриглицеридемии	
Каннабиноидный рецептор	CNR1	rs1049353	Носительство аллели T не ассоциировано с развитием АИНВ	31
Фермент, разрушающий эндоканнабиноиды	FAAH	rs324420	Носительство аллели A ассоциировано с риском развития АИНВ	
Амин-ассоциированный рецептор-6	TAAR6	rs4305746	Носительство генотипа AA или AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	32

MC4R Ассоциативное исследование выявило более 20 полиморфных вариантов в одном локусе, превышающих статистический порог P<10-5. Этот локус расположен рядом с геном рецептора меланокортина-4 (*MC4R*). Данные исследования указывают на значимую ассоциацию носительства ОНВ rs489693 данного гена с риском развития АИНВ[30].

CNR1 и ***FAAH*** Эндоканнабиноидная система вовлечена в регуляцию пищевого поведения

и обмена веществ. Исследованы ассоциации носительстваОНВ 1359 G>A (rs1049353) гена каннабиноидного рецептора-1 (*CNR1*) и ОНВ 385 C>A (rs324420) гена *FAAH*(гидролазы амидов жирных кислот), кодирующего энзим, разрушающий эндоканнабиноиды, с риском развития АИНВ после 24-недельного курса лечения ААП (в т.ч. АРП). Установлено, что частоты носительства генотипов и аллелейОНВ 385 C>A*FAAH*, но не ОНВ*CNR1* 1359 G>A, значительно различались между пациентами, которые имели прибавку массы тела7% и более[31].

TAARH1 Изучено влияние носительства полиморфных вариантов гена *TAAR6* (rs8192625, rs4305745, rs4305746, rs6903874, rs6937506), кодирующего амин-ассоциированный рецептор-6, на эффективность и безопасность терапии АРП. Установлена ассоциация носительства ОНВ rs4305746 и с динамикой психического состояния при приеме АРП. У пациентов с генотипом GA и AA была зарегистрирована высокая эффективность терапии АРП по сравнению с носителями генотипа GG. Анализ гаплотипов не выявил какой-либо значимой связи с клиническими показателями и показателями безопасности терапии [32].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Oshiro Y., Sato S., Kurahashi N.*, inventors; Otsuka Pharmaceutical Co Ltd, assignee. Carbostyril derivatives. United States patent US 5,006,528. 1991 Apr 9.
2. *Casey A.B., Canal C.E.* Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole // ACS ChemNeurosci. 2017;8(6):1135–1146. doi:10.1021/acschemneuro.7b00087.
3. *Tuplin E.W., Holahan M.R.* Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity // Current neuropharmacology. 2017; 15(8):1192-207.doi:10.2174/1570159x15666170413115754.
4. *Ahmed T.* BMS and Otsuka Extend Abilify Partnership // PharmaDeals Review. 2009. doi:10.3833/pdr.v2009i4.1088.
5. *Pillay J., Boylan K., Carrey N., Newton A., Vandermeer B., Nuspl M. et al.* First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update // Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2017;184. doi:10.23970/ahrqepccer184.
6. *Marder S.R., McQuade R.D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z.* Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials //Schizophr. Res. 2003;61(2-3):123–136. doi:10.1016/S0920-9964(03)00050-1.
7. *Bernagie C., Danckaerts M., Wampers M., De Hert M.* Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis // CNS Drugs. 2016;30(9):807–818.doi:10.1007/s40263-016-0367-y.
8. *Henderson J.B., Labbate L., Worley M., Labbate L., Worley M.* A case of acute dystonia after single dose of aripiprazole in a man with cocaine dependence // Am. J. Addict. 2007;16(3):244. doi:10.1080/10550490701375343.
9. *de Bartolomeis A., Tomasetti C., Iasevoli F.* Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism // CNS Drugs. 2015;29(9):773–799. doi:10.1007/s40263-015-0278-3.
10. *Shapiro D.A., Renock S., Arrington E., Chiodo L.A., Liu L.X., Sibley D.R. et al.* Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // Neuropsychopharmacology. 2003;28(8): 1400–1411. doi:10.1038/sj.npp.1300203.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата Абилифай®, согласованная с Минздравом России 28.01.2011 г., регистрационный номер ЛСР-001812-281011.
12. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Accessdata.fda.gov. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails2002. Published 2019. Accessed September 7, 2019.
13. *Kim J.R., Seo H.B., Cho J.Y., Kang D.H., Kim Y.K., Bahk W.M. et al.* Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients // Br J ClinPharmacol. 2008;66(6):802–810. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03223.x.
14. *Gründer G., Fellows C., Janouschek H., Veselinovic T., Boy C., Bröcheler A. et al.* Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F]fallypride PET study // Am J Psychiatry. 2008;165(8):988–995. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07101574.
15. *Yokoi F., Gründer G., Biziere K., Stephane M., Dogan A.S., Dannals R.F. et al.* Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C]raclopride // Neuropsychopharmacology. 2002;27(2): 248–259. doi:10.1016/S0893-133X(02)00304-4.
16. *Kirschbaum K.M., Müller M.J., Malevani J., Mobascher A., Burchardt C., Piel M.et al.* Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects // World J Biol Psychiatry. 2008;9(3): 212–218. doi:10.1080/15622970701361255.
17. *Kubo M., Koue T., Inaba A., Takeda H., Maune H., Fukuda T., Azuma J.* Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE //Drug MetabPharmacokinet. 2005;20(1): 55–64. doi:10.2133/dmpk.20.55.
18. *Azuma J., Hasunuma T., Kubo M., Miyatake M., Koue T., Higashi K. et al.* The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine //Eur J ClinPharmacol. 2012;68(1): 29–37. doi:10.1007/s00228-011-1094-4.
19. *Citrome L., Macher J.P., Salazar D.E., Mallikaarjun S., Boulton D.W.* Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine // J ClinPsychopharmacol. 2007;27(3):279–283. doi:10.1097/jcp.0b013e318056f309.
20. *Hoffmeyer S.O., Burk O., Von Richter O., Arnold H.P., Brockmöller J., Johne A. et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(7):3473-3478.doi:10.1073/pnas.97.7.3473.

21. Wang R., Sun X., Deng Y.S., Qiu X.W. ABCB1 1199G> A Polymorphism impacts transport ability of P-gp-mediated antipsychotics // DNA and cell biology. 2018;37(4):325-9.doi:10.1089/dna.2017.4096.

22. Lisbeth P., Vincent H., Kristof M., Bernard S., Manuel M., Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol // European journal of clinical pharmacology. 2016;72(2):175-84.doi:10.1007/s00228-015-1965-1.

23. Hendset M., Hermann M., Lunde H., Refsum H., Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole // European journal of clinical pharmacology. 2007;63(12):1147-51.doi:10.1007/s00228-007-0373-6.

24. Kubo M., Koue T., Maune H., Fukuda T., Azuma J. Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism // Drug metabolism and pharmacokinetics. 2007;22(5):358-66.doi:10.2133/dmpk.22.358.

25. Hendset M., Molden E., Knape M., Hermann M. Serum concentrations of risperidone and aripiprazole in subgroups encoding CYP2D6 intermediate metabolizer phenotype // Therapeutic drug monitoring. 2014;36(1):80-85.doi:10.1097/ftd.0000000000000018.

26. Korade Z., Genaro-Mattos T.C., Tallman K.A., Liu W., Garbett K.A., Koczok K. et al. Vulnerability of DHCR7+/− mutation carriers to aripiprazole and trazodone exposure // Journal of lipid research. 2017;58(11):2139-46. doi:10.1194/jlr.m079475.

27. Shen Y.C., Chen S.F., Chen C.H., Lin C.C., Chen S.J., Chen Y.J., Luu S.U. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients // Journal of psychiatric research. 2009;43(6):600-6.doi:10.1016/j.jpsychires.2008.09.005.

28. Nagai G., Mihara K., Nakamura A., Suzuki T., Nemoto K., Kagawa S. et al. Prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drugs concentrations and genetic polymorphisms of dopamine D 2 receptor and cytochrome P 450 2 D 6 in Japanese patients with schizophrenia // Psychiatry and clinical neurosciences. 2012;66(6):518-24.doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02391.x.

29. Hattori S., Suda A., Kishida I., Miyauchi M., Shiraishi Y., Fujibayashi M. et al. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia // BMC Psychiatry. 2018;18(1):231. doi: 10.1186/s12888-018-1817-5.

30. Malhotra A.K., Correll C.U., Chowdhury N.I., Müller D.J., Gregersen P.K., Lee A.T. et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug–induced weight gain // Archives of general psychiatry. 2012; 69(9):904-12.doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.191.

31. Monteleone P., Milano W., Petrella C., Canestrelli B., Maj M. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH functional polymorphism but not 1359G/A CNR1 polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain // Journal of clinical psychopharmacology. 2010;30(4):441-5.doi:10.1097/jcp.0b013e3181e742c5.

32. Serretti A., Pae C.U., Chiesa A., Mandelli L., De Ronchi D. Influence of TAAR6 polymorphisms on response to aripiprazole // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009;33(5):822-6.doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.032.

6.3. Фармакогенетика галоперидола

Галоперидол (ГПД) относится к АП Iгенерации(типичным) и представляет собой бутирофенон с гидроксильной группой, который служит как донором, так и акцептором водородной связи и соответствуют высокой биологической активности препарата у людей [1]. ГПД был впервые синтезирован в 1958 году, прошел клинические испытания и стал широко использоваться для лечения шизофрении, биполярного аффективного расстройства, депрессии, тревоги и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [2, 3].ГПД назначают для купирования тошноты и рвоты, хореи, связанной с болезнью Гентингтона, обсессивно-компульсивного расстройства [4]. Частота назначения ГПД в странах Европы по данным метаанализа 2016 года в среднем составляет 2,3 (на 1000 человек населения в год)[5]. Почти у 50% пациентов, получающих ГПД при шизофрении, регистрируются ЭПС: дистонию (скручивание, повторяющиеся сокращения мышц), паркинсонизм (медлительность движений, тремор и ригидность мышц), акатизию (беспокойство) и дискинезию (непроизвольные движения) [6].

Из-за низкого сродства к М-холинорецепторам ГПД не склонен вызывать антихолинергические эффекты, регистрируемые при приеме других АП, таких как клозапин, тиоридазин, оланзапин и хлорпромазин [7]. Однако он может вызывать гиперпролактинемию [8]. В отличие от других АП, ГПД оказывает меньшее влияние на увеличение веса, что обусловлено низким сродством препарата к гистаминовым рецепторам H_1 [9]. ГПД может вызывать дисфорию [10]. При приеме ГПД были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и внезапная смерть. Эффективность в терапии продуктивной симптоматики ГПД оценивается чаще равной или превосходящей таковую у кветиапина и оланзапина [11,12].

Механизм действия

ГПД известен своим высокоаффинным антагонизмом к дофаминовым рецепторам D_2, с дополнительной антагонистической активностью

в отношении серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}, α_{1A} и α_{1B}-адренорецепторов. ГПД имеет высокое сродство к рецептору дофамина D_2, что обуславливает ЭПС, развивающиеся при его приеме [13]. По сравнению с другими антипсихотическими препаратами ГПД практически не обладает сродством к мускариновым рецепторам [14].

АП, с одной стороны, обладают способностью блокировать связанный с рецептором D2 сигнальный путь Gi/0, который отвечает за ингибирование продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [15]. С другой стороны, АП могут ингибировать альтернативный, независимый от G-белка путь, включающий передачу сигналов AKT/киназагликогенсинтазы 3 (GSK3), опосредованный β-аррестином [16]. В отличие от других АПГПД препятствует передаче сигналов как по Gi/0, так и по сигнальному пути β-аррестина [17].ГПД может повышать уровни белка β-катенина и GSK-3, а также ингибировать фосфорилированиеGSK-3β в префронтальной области у крыс при длительном введении, тем самым участвуя в нейропротекции [18]. Основной метаболит ГПД, восстановленный ГПД, который обладает высокой аффинностью к рецептору сигма-1 (S1R), стимулирует секрецию BDNF из глиальных клеток, способствуя нейрогенезу [19].

Лекарственные формы

ГПД представлен в виде таблеток или капель для приема внутрь, растворов для внутривенного (лактат-ГПД) или внутримышечного введения в виде инъекций длительного действия (деканоат-ГПД). Таблетки выпускаются в дозах 1,5 и 5 мг, формы для инъекций выпускаются в дозе 5 мг/мл для лактата-ГПД короткого действия и 50 мг/мл для деканоата-ГПД пролонгированного действия. Пероральная жидкость лактата-ГПД поставляется в растворе 2 мг/мл [20].Торговые наименования Галоперидол, Галоперидол Деканоат, Галоперидол-Ратиофарм.

Фармакокинетика

ГПД обладает способностью проникать через ГЭБ [21]. Биодоступность при пероральном приеме составляет 60% [22].Связывается с белками ПК примерно 92% с периодом полувыведения из ПК через 14 ч после внутривенного введения и 24 ч после перорального введения [23]. При внутримышечной инъекции период полураспада составляет 21 ч [24]. Максимальная концентрация (C_{max}) после пероральной или внутримышечной инъекции составляет 1-2 нг/мл [25].Уровень ГПД в мозге варьирует в зависимости от продолжительности лечения и дозы [26]. Соотношение концентрации ГПД в головном мозге к концентрации в ПК составляет около 20 [27]. ГПД-деканоат представляет собой неактивную форму ЛС. Ферментативный гидролиз ГПД-деканоата в ГПД осуществляется эстеразами [28]. При внутримышечной инъекции препарат активируется в течение длительного периода, что приводит к пролонгированному терапевтическому эффекту. Период полувыведения ГПД-деканоата составляет приблизительно 3 недели, а пиковая концентрация в ПК обычно достигается в течение 7 дней [29]. Стабильные концентрации в ПК находятся в диапазоне от 3 до 4 нг/мл [30].

ГПД подвергается метаболизму в печени, при этом в моче обнаруживается только 1% от введенной дозы [31], большая часть соединения метаболизируется путем глюкуронирования [32], в меньшей степени ГПД подвергается N-деалкилированию [33], восстановлению карбонила до ГПД [34] и образованию соединений пиридина [35]. Кетогруппа ГПД подвергается метаболическому восстановлению с образованием продукта, являющегося одним из основных метаболитов ГПД [36, 37].За метаболизм ГПД ответственны многие ферменты, в том числе глюкуронозилтрансфераза (UGT), которая катализирует превращение ГПД в ГПД-глюкуронид [38]. Цитохром P450 участвует в образовании восстановленного ГПД [39].CYP3A4, в меньшей степени CYP2D6, участвуют в N-деалкилировании и образовании метаболитов пиридина [40]. Концентрации в ГПД ПК варьируются в зависимости от экспрессии гена CYP2D6, при этом терапевтическая эффективность снижается у лиц с большей активностью CYP2D6 [41].Другие исследованияпоказывают, что CYP3A4 играет основную роль, а влияние CYP2D6 минимально [42]. Более высокие концентрации ГПД могут быть связаны с развитием ЭПС [43].Метаболиты пиридина и тетрагидропиридина ингибируют пресинаптический обратный захват дофамина и серотонина у мышей и также способны увеличивать высвобождение дофамина и серотонина [44].

Фармакогенетика

В настоящее время выделяют следующие направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности ГПД.

1. Фармакогенетические маркеры безопасности и эффективности терапии ГПД (табл. 1): гены рецептора меланокартина (*MC4R*), каннабиноидного рецептора (*CNR1*), амидгидролазы жирных кислот (*FAAH*), переносчика серотонина (*SLC6A5*), лафорин фосфатазы (*EPM2A*) и АТФ-связывающего кассетного транспортера (*ABCB5*), рецептора серотонина (*HTR2A*).

2. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ГПД (табл. 2): ген изоформы цитохрома P450 (*CYP2D6*).

1.Фармакогенетические аспекты безопасности и эффективности терапии ГПД

MC4RПередача сигналов рецептора меланокортина 4 (*MC4R*) играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения в гипоталамусе [52, 53].Идентифицировано более 130 функционально значимых изменений в гене *MC4R* человека [54]. Установлено, что большинство из них приводит к полной или частичной потере функции [55]. У носителей генотипа AA (rs17782313) имеют высокий риск развития АИНВ и гипертриглицеридемия при приеме ГПД по сравнению с носителями генотипов AC и CC[45, 56] (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ГПД

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор меланокортина-4	*MC4R*	rs489693	НосительствогенотипаAA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ и гипертриглицеридемии	45
Каннабиноидный рецептор-1	*CNR1*	rs1049353	НосительствогенотипаCC ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	46, 47
Амидгидролаза жирных кислот	*FAAH*	rs324420	НосительствогенотипаAA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	47
Белок переносчик глицина	*SLC6A5*	rs2298826	НосительствогенотипаAA ассоциировано с высоким риском развития ЭПС	48
Лафорин-фосфатаза	*EPM2A*	rs1415744	НосительствогенотипаCC ассоциировано с высокой эффективностью и безопасностью терапии	49
АТФ-связывающий кассетный транспортер	*ABCB5*	rs17143212	НосительствогенотипаCC ассоциировано с низким риском развития ЭПС	50
Серотониновый рецептор	*5HTR2A*	rs6311	НосительствоаллелиGассоциировано с высокой эффективностью терапии	83

CNR1 и FAAH Эндоканнабиноиды влияют на пищевое поведение и увеличение веса за счет стимуляции рецепторов каннабиноида 1 (*CNR1*) [57]. Эндоканнабиноидная система, состоящая из двухканнабиноидных рецепторов (CB1 и CB2), эндогенных лиганданандамид (AEA), 2-арахидоноилглицерина (2-AG) и эндоканнабиноид-разрушающих ферментов (амидгидролазы жирных кислот (FAAH), амида N-ацилэтаноламин-гидролизующей кислоты и моноацилглицероллипазы), вовлечена в регуляцию энергетического баланса [58].Передача сигналов CB1 способствует возникновению чувства голода за счет активации орексинов [59] и ингибирования MC4R [60], и в свою очередь каннабиноидные рецепторы стимулируются грелином [61] и ингибируется лептином [62] и холецистокинином. Эндоканнабиноидная передача сигналов в печени и жировой ткани регулирует липидный обмен, адипогенез и высвобождение адипонектина [63]. У мышей с отсутствием экспрессии CB1 наблюдается гипофагия и снижение массы тела, они устойчивы к метаболическим нарушениям, вызванным диетой с высоким содержанием жиров [64]. Носительство полиморфных вариантов генов*CNR1* и *FAAH* связано с набором веса. В ответ на терапию АПпроисходит повышение уровня CNR1 [65]. При оценке роли носительства ОНВ(rs1049353) гена *CNR1* и 385 C>A (rs324420) гена *FAAH*в изменении массы тела пациентов, принимающих ГПД, установлено, что пациенты генотипом AA демонстрировали АИНВ более чем на 7% от базовой массы тела по сравнению с пациентами, имеющими генотип CC [46, 47].

SLC6A5 Глутаматергическая система, в частности белок-переносчик глицина SLC6A5, участвует в модулировании эффектов лечения ГПД, особенно в отношении НР со стороны моторики. У пациентов с шизофренией, получавших АП, носительство ОНВ*SLC6A5* (rs2298826) связано с быстрым нарастанием моторных НР в начале лечения с последующей адаптацией, вероятно, в зависимости от дозы ГПД. Пациенты с генотипом AA, получавшие монотерапию ГПД, имели повышенный риск быстрого усиления моторных НР в начале лечения по сравнению с пациентами, имеющими генотип AG или GG [48]. У носителей гаплотипа C-A-C (rs1443548, rs883377, rs1945771) регистрировались более выраженные экстрапирамидные нарушения при приеме ГПД.

EPM2A кодирует лафорин-фосфатазу, белок, участвующий в регуляции метаболизма гликогена в ГМ [66]. Выявленные нарушения метаболизма гликогена у пациентов с шизофренией связаны с различным ответом при лечении АП

[67]. Установлено, что пациенты, страдающие шизофренией, с генотипом CC имеют повышенную чувствительность к ГПД по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT [49].

ABCB5 Изменения в гене, кодирующем АТФ-связывающий кассетный транспортер(ABCB5), влияют на проявления НР, вызванными ГПД. ABCB5 представляет собой белок, который перемещает молекулы через клеточные мембраны. *ABCB5*экспрессируется в капиллярах ГЭБ, а также в клетках Пуркинье мозжечка, которые помогают контролировать преднамеренные движения. Установлено, что специфическая аллель, которая снижает активность ABCB (rs17143212), связана с ГПД-индуцированными ЭПС в течение первых нескольких дней лечения. У пациентов с генотипом CT регистрируются более выраженные ЭПС(паркинсонизм, дискинезия и акатизия) на 1, 3 и 7-й день лечения по сравнению с пациентами с генотипом CC[50].

5-HTR2A У пациентов с шизофренией, имеющих аллель G ОНВ -1438A/G гена*5-HTR2A*, кодирующего рецептор 5-HTR2A, регистрировалась высокая эффективность терапии АПІ генерации, главным образом ГПД [51, 83].

2. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ГПД

CYP2D6 Фермент системы цитохрома P450 CYP2D6участвует в метаболизме АП и влияет на их уровень в ПК. Ген *CYP2D6*имеет 105 описанных аллельных вариантов [72, 73]. ММ имеют две измененные аллели *CYP2D6*, тогда как БМ имеют одну или две функциональных аллели (гетеро- и гомозиготный БМ соответственно).Группу БМ можно далее разделить на БМ с медленной активностью (БМ-s) и БМ с гомозиготной быстрой активностью (БМ-f). В подгруппе БМ может быть идентифицирован дуплицированный/мультидуплицированный функциональный ген *CYP2D6*, что приводит к варианту СБМ. JohanssonJ. сгруппировал пациентов по генотипам *CYP2D6* и фенотипам на 6 категорий: ММ (*4/*4, *3/*4, *4/*6, *4/*4), ПМ (*4/*41, *10/*10), БМ-s (*1/*3, *1/*4, *1/*5, *2/*3, *2/*4, *2/*5, *4/*35, *1/*10, *1/*41, *2/*41), БМ-f (*1/*1, *1/*2, *1/*35, *2/*2, *5/*35) и СБМ (*1/*2xN, *1/*35xN, *2/*2xN, *2/*35xN) [75].Пациенты с нефункциональными аллелями (*3 или *4) имеют сниженный метаболизм (более высокую концентрацию: соотношение доз) по сравнению с пациентами с *1/*1 генотипом [70].

Распространенность носительства полиморфных вариантов*CYP2D6* отличается среди этнических групп. В популяциях азиатского происхождения аллели*CYP2D6* *3 и *4 встречаются редко, и аллель*CYP2D6* *10 является наиболее распространенной в отличие от европейской популяции [76]. Средняя частота аллели *10 у азиатов оценена как 0,41 [77]. Пациенты – носители генотипа *10/*10 с зависимостью от никотина, имели значительно более высокие отношения концентрация/доза, чем пациенты, которые не имели зависимости от никотина. Пациенты с зависимостью от никотина без генотипа *10/*10 имели значительно более низкие соотношения концентрация/доза, чем пациенты без зависимости от никотина, т.е. влияние курения на метаболизм ГПД зависит от генотипа *CYP2D6* [69]. У пациентов – носителей аллели *10 метаболизм/клиренс ГПД может быть ниже по сравнению с пациентами, имеющими две полностью функциональные аллели (*1/*1). Другие исследования показали, что носительство аллели *10 не связано со снижением метаболизма/клиренса ГПД по сравнению с носительством двух полностью функциональных аллели (*1/*1) (табл. 2) [69].

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ГПД

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент *CYP2D6*	*CYP2D6*	*CYP2D6**1	Носительство аллели *1 ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом	68
		*CYP2D6**10	Носительство аллели *10 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	69
		*CYP2D6**2	Носительство аллели *2 ассоциировано сускоренным метаболизмом/клиренсом	68
		*CYP2D6**3	Носительство аллели * 3 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	70
		*CYP2D6**4	Носительство аллели *4 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	
		*CYP2D6**5	Носительство аллели *5 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	71

Концентрация ГПД в ПК при пероральном приеме зависит от числа нефункциональных аллелей *CYP2D6* в генотипе [78]. НР возникают чаще у пациентов с отсутствием функциональных аллелей вследствие более высоких концентраций ЛС в ПК. Для ММ*CYP2D6* при пероральной приеме ГПД рекомендуется снижение дозы на 30–50% [79]. При этомносительствомножественных функциональных аллелей могут приводить к более низким концентрациям ЛС в ПК, чем ожидалось при обычных дозах, в результате наблюдается слабый эффект лечения или его отсутствие [70]. Установлено, что в японской популяции носительство*CYP2D6**10A, которое вызывает снижение активности CYP2D6, не влияет на концентрацию ГПД в ПК [80,81]. Напротив, концентрация ГПД в ПК достоверно различались уносителейгенотипов*CYP2D6* *1/*1, *1/*10*, *10/* при дозахГПД ниже 20 мг. При более высоких дозах различий также не обнаружено [78].

Неоднозначные данные получены для УБМ, имеющих дупликацию/мультидупликацию гена *CYP2D6* (*CYP2D6*2XN*; *CYP2D6*2*). Показана повышенная активность фермента у носителей-*CYP2D6**2 по сравнению с носителями *CYP2D6* *1 (аллель мажорного типа) [82]. Концентрация ГПД в ПКпациентов, у которых имеется дупликация/мультидупликация гена *CYP2D6*, была сопоставима с концентрациейГПД в плазме пациентов без дупликации/мультидупликации [68]. У носителей аллели *5 выявлена тенденция к повышению концентрации ГПД в ПК по сравнению с носителями генотипа*CYP2D6* *1/*1.Концентрации ГПД в ПК были значительно выше у пациентов, имеющих аллель *5, по сравнению с пациентами без аллели *5, в том числе с генотипом *CYP2D6* *10/*10 [71].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings //Advanced Drug Delivery Reviews. 1997; 23(1-3): 3-25. doi:10.1016/s0169-409x(96)00423-1.
2. Lopez-Munoz F., and Alamo C. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice // Brain Research Bulletin. 2009; 79(2): 130–141.doi:10.1016/j.brainresbull.2009.01.005.
3. Alexander G.C., Gallagher S.A., Mascola A., Moloney R.M., Stafford R.S. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995 –2008 // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011; 20(2): 177 –184. doi:10.1002/pds.2082.
4. Burt D.R., Creese I., Snyder S.H.Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain // Science 196(4287): 326 –328.doi:10.1126/science.847477.
5. Oteri A., Mazzaglia G., Pecchioli S., Molokhia M., Ulrichsen S.P., Pedersen L. et al. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a population-based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs //British journal of clinical pharmacology. 2016;82(2): 487-497.doi:10.1111/bcp.12955.
6. Boyer W.F., Bakalar N.H., Lake C.R. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions //Journal of Clinical Psychopharmacology. 1987; 7(3): 164–166. PMID:3597801.
7. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects //The Journal of Clinical Psychiatry60 (10): 5–14.PMID:10340682.
8. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., Sheitman B., Lindenmayer J. P., Citrome L. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *The Journal of Clinical Psychiatry. 2004;* 65(1): 57–61.doi.org/10.4088/JCP.v65n0109.
9. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C., Weiden P.J. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis //The American Journal of Psychiatry. 1999; 156(11): 1686–1696.doi:10.1176/ajp.156.11.1686.
10. King D.J., Burke M., Lucas R.A. Antipsychotic drug-induced dysphoria //British Journal of Psychiatry. 1995; 167(04): 480–482. doi:10.1192/bjp.167.4.480.
11. Whale R., Harris M., Kavanagh G., Wickramasinghe V., Jones C.I., Marwaha, S. et al. Effectiveness of antipsychotics used in first-episode psychosis: a naturalistic cohort study //BJPsych Open. 2016;2(5): 323-329.doi:10.1192/bjpo.bp.116.002766.
12. Crespo-Facorro B., de la Foz V.O.G., Suarez-Pinilla P., Valdizan E.M., Pérez-Iglesias R., Amado-Señaris, J.A. et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode non-affective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1 year study //Schizophrenia research. 2017;189: 134-141. doi:10.1016/j.schres.2017.01.046.
13. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis //American Journal of Psychiatry. 2001; 158(3): 360–369. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.360.
14. Snyder S., Greenberg D., Yamamura H.I.Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Affinity for muscarinic sites predicts extrapyramidal effects //Archives of General Psychiatry. 1974; 31(1): 58. doi:10.1001/archpsyc.1974.01760130040006.
15. Gingrich J.A., Caron M.G. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors //Annual Review of Neuroscience. 1993. 16(1): 299–321. doi:10.1146/annurev.ne.16.030193.001503.
16. Beaulieu J., Gainetdinov R.R., Caron M.G. The Akt–GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine.Trends in Pharmacological Sciences 28(4): 166–172. doi:10.1016/j.tips.2007.02.006.

17. Masri B., Salahpour A., Didriksen M., Ghisi V., Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Antagonism of dopamine D2 receptor/beta-arrestin 2 interaction is a common property of clinically effective antipsychotics //Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008 105(36), 13656–13661. doi:10.1073/pnas.0803522105.

18. Porcelli S., Balzarro B., Lee S.-J., Han C., Patkar A.A., Pae C.-U.,Serretti A. PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study // Neuropsychobiology. 2016;73(3):160–168. doi:10.1159/000445295.

19. Dalwadi D.A., Kim A.,Schetz J.A. Activation of the Sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia// Neurochemistry International. 2017; 105: 21–31. doi:10.1016/j.neuint.2017.02.003.

20. МашковскийМ. Д. Лекарственныесредства. М.: НоваяВолна, 2005. 1164с.

21. Basak S.C., Gute B.D.,Drewes L.R. Predicting blood-brain transport of drugs: a computational approach //Pharmaceutical Research. 1996; 13(5), 775–778. doi:10.1023/a:1016064003554.

22. Holley F.O., Magliozzi J.R., Stanski D.R., Lombrozo L., Hollister L.E. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses //Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1983; 33(4), 477–484. doi:10.1038/clpt.1983.65.

23. Forsman A., Ohman, R. Studies on serum protein binding of haloperidol // Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. 1977; 21(2): 245-255. PMID:403060.

24. Cressman W.A., Bianchine J.R., Slotnick V.B., Johnson P.C., Plostnieks J. Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration //European Journal of Clinical Pharmacology. 1974; 7(2), 99–103. doi:10.1007/bf00561322.

25. Lin K.M., Poland R.E., Lau J.K., Rubin R.T. Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians // Journal of Clinical Psychopharmacology. 1988; 8(3), 195-201. doi:10.1097/00004714-198806000-00008.

26. Kornhuber J., Schultz A., Wiltfang J., Meineke I., Gleiter C.H., Zochling R. et al. Persistence of haloperidol in human brain tissue //American Journal of Psychiatry. 1999; 156(6), 885–890. doi:10.1176/ajp.156.6.885.

27. Zhang G., Terry A.V., Bartlett M.G. Sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat brain tissue //Journal of Chromatography B. 2007; 858(1-2), 276–281. doi:10.1016/j.jchromb.2007.08.007.

28. Nambu K., Miyazaki H., Nakanishi Y., Oh-e Y., Matsunaga Y., Hashimoto M. Enzymatic hydrolysis of haloperidol decanoate and its inhibition by proteins //Biochemical Pharmacology. 1987; 36(10), 1715–1722. doi:10.1016/0006-2952(87)90058-x.

29. Jann M.W., Ereshefsky L., Saklad S.R. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics //Clinical Pharmacokinetics. 1985; 10(4), 315–333. doi:10.2165/00003088-198510040-00003.

30. Gelders Y.G., Reyntijens A.J., Ash C.W., Aerts T.J. 12-month study of haloperidol decanoate in chronic schizophrenic patients //International Pharmacopsychiatry. 1982; 17(4), 247–254. doi:10.1159/000468581.

31. Forsma A., Ohman R. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man // Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental. 1976; 20(3): 319-336. PMID:822989.

32. Oida T., Terauchi Y., Yoshida K., Kagemoto A., Sekine Y. Use of antisera in the isolation of human specific conjugates of haloperidol // Xenobiotica. 1989; 19:781–793.doi: 10.3109/00498258909042315.

33. Forsman A., Folsch G., Larsson M., Ohman R. On the metabolism of haloperidol in man //CurrTher Res. 1977;21:606–617.doi:10.1016/b978-0-08-023089-4.50064-8.

34. Forsman A, Larsson M. Metabolism of haloperidol. CurrTher Res. 1978;24:567–568. doi.org/10.1080/03772063.1978.11451753.

35. Eyles D.W., McLennan H.R., Jones A., McGrath J.J., Stedman T.J., Pond S.M. Quantitative analysis of two pyridinium metaobolites of haloperidol in patients with schizophrenia //Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1994; 56(5), 512–520. doi:10.1038/clpt.1994.172.

36. Inaba T., Kalow W., Someya T., Takahashi S., Cheung S.W., Tang S.W. Haloperidol reduction can be assayed in human red blood cells //Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 1989; 67(11), 1468–1469. doi:10.1139/y89-237.

37. Tyler M.W., Zaldivar-Diez J., Haggarty S.J. Classics in chemical neuroscience: haloperidol //ACS Chemical Neuroscience/. 2017;8(3), 444-453.doi:10.1021/acschemneuro.7b00018.

38. Kato Y., Nakajima M., Oda S., Fukami T., Yokoi T. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in haloperidol glucuronidation and quantitative estimation of their contribution //Drug Metabolism and Disposition. 2011; 40(2), 240–248. doi:10.1124/dmd.111.042150.

39. Kudo S., Odomi M. Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation // European Journal of Clinical Pharmacology. 1998; 54(3), 253–259. doi:10.1007/s002280050455.

40. Shin J.G., Kane K., Flockhart D.A. Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol //British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 51(1), 45–52. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01313.x.

41. Brockmoller J., Kirchheiner J., Schmider J., Walter S., Sachse C., Muller-Oerlinghausen B., Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment //Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2002; 72(4), 438–452. doi:10.1067/mcp.2002.127494.

42. Tyndale R.F., Kalow W., Inaba T. Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450 IID6 (sparteine/ debrisoquine monooxygenase) // British Journal of Clinical Pharmacology. 1991; 31(6): 655-660. PMID:1867960.

43. Lane H.Y., Lin H.N., Hu O.Y., Chen C.C., Jann M.W., Chang W.H. Blood levels of reduced haloperidol versus clinical efficacy and extrapyramidal side effects of haloperidol //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 1997; 21(2), 299–311. doi:10.1016/s0278-5846(97)00007-9.

44. Wright A.M., Bempong J., Kirby M. L., Barlow R. L., Bloomquist J. R. Effects of haloperidol metabolites on neurotransmitter uptake and release: possible role in neurotoxicity and tardive dyskinesia //Brain Research. 1998; 788(1-2), 215–222. doi:10.1016/s0006-8993(97)01551-5.

45. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // The international journal of neuropsychopharmacology, 2013. 16(09): 2103-2109. doi:10.1017/s1461145713000849.

46. Tiwari A.K., Brandl E.J., Zai C. C., Goncalves V. F., Chowdhury, N. I., Freeman, N. et. al. Association of orexin receptor polymorphisms with antipsychotic-induced weight gain //The World Journal of Biological Psychiatry. 2015;17(3), 221-229.doi:10.3109/15622975.2015.1076173.

47. Monteleone P., Milano W., Petrella C., Canestrelli B., Maj M. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH Functional Polymorphism But Not 1359G/A CNR1 Polymorphism Is Associated With Antipsychotic-Induced Weight Gain // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2010; 30(4), 441–445. doi:10.1097/jcp.0b013e3181e742c5.

48. Giegling I., Drago A., Dolzan V., Plesnicar B.K., Schafer M., Hartmann A.M. et al. Glutamatergic gene vari-

ants impact the clinical profile of efficacy and side effects of haloperidol // Pharmacogenetics and genomics. 2011; 21(4): 206-210. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833efb18.

49. Porcelli S., Balzarro B., Lee S.-J., Han C., Patkar A.A., Pae C.-U., Serretti A. PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study // Neuropsychobiology. 2016; 73(3), 160–168. doi:10.1159/000445295.

50. Zheng M., Zhang H., Dill D.L., Clark J.D., Tu S., Yablonovitch A.L. The Role of Abcb5 Alleles in Susceptibility to Haloperidol-Induced Toxicity in Mice and Humans // PLOS Medicine. 2015; 12(2), e1001782. doi:10.1371/journal.pmed.1001782.

51. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // Schizophrenia Research. 2004; 66:51–57. doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X.

52. Song C.K., Jackson R.M., Harris R.B., Richard D, Bartness T.J. Melanocortin-4 receptor mRNA is expressed in sympathetic nervous system outflow neurons to white adipose tissue //American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2005; 289(5), R1467–R1476. doi:10.1152/ajpregu.00348.2005.

53. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity // Obesity Reviews. 2007; 8(s1), 37–40. doi:10.1111/j.1467-789x.2007.00315.x

54. Fan Z.C., Tao Y.X. Functional characterization and pharmacological rescue of melanocortin-4 receptor mutations identified from obese patients //Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2009; 13(9b), 3268–3282. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00726.x.

55. Tao Y.X. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity //Molecular and Cellular Endocrinology. 2005; 239(1-2), 1–14. doi:10.1016/j.mce.2005.04.012.

56. Loos R.J.F., Lindgren C.M., Li., Wheeler E., Zhao J.H., Prokopenko I. et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity //Nature Genetics. 2008; 40(6), 768–775. doi:10.1038/ng.140.

57. Chevaleyre V., Takahashi K.A., Castillo P.E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS //Annual Review of Neuroscience. 2006; 29(1), 37–76. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834.

58. Matias I., Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance //Trends in Endocrinology & Metabolism. 2007; 18(1), 27–37. doi:10.1016/j.tem.2006.11.006.

59. Hilairet S., Bouaboula M., Carriere D., Le Fur G., Casellas P. Hypersensitization of the Orexin 1 receptor by the CB1 receptor: evidence for cross-talk blocked by the specific CB1 antagonist, SR141716 //Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(26), 23731–23737. doi:10.1074/jbc.m212369200.

60. Verty A.N., McFarlane J.R., McGregor I.S., Mallet P.E. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake // Endocrinology. 2004; 145: 3224–3231.doi:10.1210/en.2004-0059.

61. Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M., Kirkham T.C. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin //British Journal of Pharmacology. 2004; 143(5), 520–523. doi:10.1038/sj.bjp.0705968.

62. Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L., Liu J., Batkai S.,Jarai Z., et al.Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake // Nature. 2001; 410(6830): 822–825. doi:10.1038/35071088.

63. Pagano C., Rossato M., Vettor R. Endocannabinoids, adipose tissue and lipid metabolism //Journal of Neuroendocrinology. 2008; 20(s1), 124–129. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01690.x.

64. RavinetTrillou C., Delgorge C., Menet C., Arnone M., Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity //International Journal of Obesity. 2004; 28(4), 640–648. doi:10.1038/sj.ijo.0802583.

65. Cheng M.C.,Liao D.L., Hsiung C.A., Chen C.Y., Liao Y.C., Chen C.H. Chronic treatment with aripiprazole induces differential gene expression in the rat frontal cortex. The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2007; 11(02). doi:10.1017/s1461145707008048.

66. Andrade D.M., Turnbull J., Minassian B.A.Lafora disease, seizures and sugars //Acta Myol. 2007; 26(1): 83-86. PMID:17915579.

67. Singh S., Singh P.K., Bhadauriya P., Ganesh S.Lafora disease E3 ubiquitin ligase malin is recruited to the processing bodies and regulates the microRNA-mediated gene silencing process via the decapping enzyme Dcp1a // RNA Biology; 2012; 9: 1440–1449.doi:10.4161/rna.22708.

68. Ohnuma T., Shibata N., Matsubara Y., Arai H. et al. Haloperidol plasma concentration in Japanese psychiatric subjects with gene duplication of CYP2D6 // British journal of clinical pharmacology. 2003; 56(3): 315-320. PMID:12919180.

69. Ohara K., Tanabu S, Yoshida K., Ishibashi K., Ikemoto K. Shibuya H. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2003; 27(6): 945-949. doi:10.1016/s0278-5846(03)00154-4.

70. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J. D., Dahl M.-L., Sjoqvist F. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // Therapeutic drug monitoring. 2007; 29(4): 417–422. doi:10.1097/ftd.0b013e31811f394d.

71. Someya T., Shimoda K., Suzuki Y., Sato S., Kawashima Y., Hirokane G. et al. Effect of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population // Neuropsychopharmacology. 2003; 28(8): 1501-1505. doi:10.1038/sj.npp.1300213.

72. Yu C.Y., Ang G.Y., Subramaniam V., Johari J.R., Ahmad A., Abdul A.T. et al. Inference of the genetic polymorphisms of CYP2D6 in six subtribes of the malaysian orang asli from whole-genome sequencing data //Genetic testing and molecular biomarkers. 2017;21(7): 409-415.doi.org/10.1089/gtmb.2016.0235.

73. Haufroid V., Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid an- algesics and antidepressants //Clinical Toxicology. 2015; 53(6), 501–510. doi:10.3109/15563650.2015.1049355.

74. Cascorbi I. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 2D6: genetic background and clinical implication // European Journal of Clinical Investigation. 2003; 33(s2), 17–22. doi:10.1046/j.1365-2362.33.s2.3.x.

75. Johansson J., Lundqvist E., Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Ingelman-Sunberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine //Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993; 90(24), 11825–11829. doi:10.1073/pnas.90.24.11825.

76. Johansson I., Oscarson M., Yue Q.Y., Bertilsson L., Sjo¨qvist F., Ingelman-Sundberg, M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation //Molecular Pharmacology. 1994;46(3), 452–459.PMID:7935325.

77. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. 2002; 3, 229–243. doi:10.1517/14622416.3.2.229.

78. Roh H.K., Chung J.Y., Oh D.Y., Park C.-S., Svensson J.-O., Dahl M.A., Bertilsson L. Plasma concentrations of

haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // British Journal of Clinical Pharmacology. 2001; 52(3): 265-271.PMID:11560558.

79. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 89(5), 662–673. doi:10.1038/clpt.2011.34.

80. Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics // Psychiatric Genetics. 1999;9:145–148.PMID:10551545.

81. Someya T., Suzuki Y., Shimoda K., Hirokane, G., Morita, S., Yokono, A. et al. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: A preliminary study in a psychiatric population // Psychiatry and Clinical Neurosciences. 1999; 53(5), 593–597. doi:10.1046/j.1440-1819.1999.00611.x.

82. Johansson J., Lundqvist E., Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Ingelman-Sunberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993; 90(24), 11825–11829. doi:10.1073/pnas.90.24.11825.

83. Benmessaoud D., Hamdani N., Boni C., Ramoz N., Hamon M., Kacha F., Gorwood P. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2Areceptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics // BMC Psychiatry. 2008; 8(1). doi:10.1186/1471-244x-8-40.

6.4. Фармакогенетика зипрасидона

Зипрасидон (ЗСД) – производное 3-бензизотиазолин-пиперазина, АПII генерации (ААП), известный в РФ под торговыми названиями Зелдокс, Зипсила. Является структурным аналогом рисперидона, проявляет схожую химическую и биологическую активность. Основным показанием для применения ЗСД является шизофрения, а также маниакальный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства [1]. Внутримышечные инъекции ЗСП (10–20 мг единожды, далее по 10 мг каждые 2 часа) нашли широкое применение при купировании острых психотических состояний, сопровождающихся агрессией, ажитацией и др. расстройствами поведения [2]. В исследовании 2013 года при сравнении 15 АП, ЗСД продемонстрировал умеренно-стандартную эффективность: он оказался на 15% более эффективен, чем луразидон и илоперидон, примерно так же эффективен, как хлорпромазин и азенапин, и на 9–13% менее эффективен, чем галоперидол, кветиапин и арипипразол [3].

ЗСД был впервые синтезирован в центральном исследовательском кампусе Pfizer в Гротоне (1987г.) [4]. Клинические испытания начались в 1995 году. В 1998 году ЗСД был одобрен для медицинского использования в Швеции [5]. Ввиду того, что FDA выразил обеспокоенность по поводу синдрома удлиненного интервала QT, была проведена дополнительная серия клинических испытаний, после которых ЗСД был допущен к производству в Европе и в США (5 февраля 2001 года) [6].ЗСД назначают в среднем так же часто, как и другие ААП первой линии[7]. Конкретные эпидемиологические данные для ЗСД отсутствуют.

Помимо синдрома удлиненного интервала QT, для ЗСД характерны следующие НР: головокружение, сонливость, сухость во рту, судороги [8]. ЗСД может вызвать увеличение индекса массы тела (ИМТ), хотя риск развития данной НР у препарата намного ниже, чем у других АП [9]. При долгосрочной терапии ЗСД у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ>27) фактически регистрировалась потеря веса. К 2014 году было зарегистрировано несколько ЗСД-индуцированных кожных аллергических реакций, протекающих с эозинофилией и системными симптомами воспаления, состояние пострадавших пациентов расценивалось как угрожающее жизни [10]. Строго лимитировано использование препарата в гериатрической практике, в т.ч. при лечении органического психотического расстройства: была зарегистрирована серия ЗСД-ассоциированных летальных исходов среди пожилых пациентов [11].

Механизм действия

Считается, что эффективность ЗСД в лечении продуктивной симптоматики опосредована главным образом антагонизмом к дофаминовым рецепторам, в частности к D_2 подтипу. Блокада 5-HT_{2A}-рецептора также может играть схожую роль, хотя значение этого свойства ЗСД на данный момент представляется неясным [12]. Блокада 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторов, а также активация 5-HT_{1A} и ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина могут способствовать редукции негативной симптоматики [13].

Относительно слабое антагонистическое действие ЗСД оказывает на α_1-адренергический рецептор, вероятно, этим объясняется один из его НР: ортостатическая гипотензия. В отличие от

многих других АП, ЗСД не обладает значительным сродством к мускариновым рецепторам АЦХ и поэтому не имеет антихолинергических НР [14].

Лекарственные формы

ЗСД представляет собой липофильное двузамещенное соединение пиперазина, слаборастворимое в воде, которое назначают как перорально (капсулы с ЗСД-гидрохлоридом), так и парентерально (в/м инъекции с ЗСД-мезилатом) [2].

Фармакокинетика

Биодоступность пероральной формы после однократного приема 20 мг составляет 50-60%, при этом прием пищи способствует лучшей абсорбции препарата из ЖКТ [16]. Стоит отметить, что совместное применение пероральной и парентеральной формы не рекомендуется производителем. Пиковая концентрация в ПК достигается в течение 6–8 ч для пероральной формы и 1 ч для парентеральной [2].

ЗСД метаболизируется в печени путем восстановления, осуществляемого альдегид оксидазой (т.е. редуктазой), около трети препарата поступает в альтернативный путь, обеспечиваемый ферментом CYP3A4 [17]. Индукторы и ингибиторы CYP3A4 (к примеру карбамазепин) также оказывают влияние на концентрацию ЗСД в ПК. Период полувыведения для пероральной и парентеральной формы составляет у быстрых метаболизаторов 7 ч и 2–5 ч соответственно. Выделяется ЗСД с мочой (20%) и калом (66%), в основном в виде метаболитов [18, 19].

Фармакогенетика

Спектр ЗСД-индуцированных НР достаточно широк и включает в себя несколько довольно редких, однако смертельно опасных реакций. На данный момент можно выделить следующие приоритетные направления поиска фармакогенетических маркеров безопасности ЗСД.

1) Фармакогенетические маркеры ЗСД-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT: гены изоформ цитохрома Р450 (*CYP2D6, CYP3A4*) (табл. 1);

2) Фармакогенетические маркеры ЗСД-индуцированного набора веса: гены изоформ дофаминового рецептора (*DRD2*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), изоформ рецептора серотонина (*HTR2C*), рецептора адреналина (ADRA2A), лептина и его рецептора (*LEP* и *LEPR*) других (метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR)*, грелина (*GHRL*)).

1. Фармакогенетические маркеры ЗСД-индуцированного набора веса

Гены *ADRA2A и MTHFR*В исследовании Roffeei S. N. и соавт. пациенты, в течение года получавшие терапию АП и имевшиеАП-индуцированные метаболические нарушения, были переведены на монотерапию ЗСД. При этом носители GG-генотипа rs1800544 *ADRA2A* и аллели C rs1801131 *MTHFR* спустя 6 месяцев продемонстрировали значительное снижение ИМТ по сравнению с CC+CG и A-носителями соответственно [22].

Гены *LEP и LEPR* В развитии АИНВ ключевую роль играет лептин и его рецептор. ANCOVA-анализ (ковариационный анализ) показал ассоциацию представленных в таблице 1 гаплотипов с повышенным риском развития АИНВ [23].

Ген *GHRL* Ключевым регулятором приема пищи, энергетического баланса и массы тела является пептидный гормон грелин (*GHRL*). Для ОНВ данного гена были найдены ассоциации с артериальной гипертензией, уровнем глюкозы и липидов в ПК, а также с увеличением ИМТ. Однако остается неясным, связаны ли варианты *GHRL* с набором веса и приемом ЗСД. В данном исследовании для ОНВ -604 G>A была найдена ассоциация с большим увеличением ИМТ в ответ на введение ААП (ЗСД входил в выборку) как у респондеров, так и у нон-респондеров (последние отличались сниженными показателями по шкале оценки PANSS). Статистически значимая ассоциация с набором веса сохранилась и после дополнительного подразделения в соответствии с конкретным ААП (в т.ч. группа ЗСД). Носительство ОНВ -604 G>A был связан со значительным увеличением массы тела и ИМТ во время терапии ЗСД. При этом пациенты с большим набором веса демонстрировали лучшую динамику продуктивных и негативных симптомов, чем пациенты с меньшей прибавкой или потерей веса [24].

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса при терапииЗСД

Белок-мишень	Ген	Вариант	Эффект	Источник
Рецептор $ADRA_{2A}$	*ADRA2A*	rs1800544 NG_012020.1:g.4714G>C	Носительство генотипа GG ассоциировано с низким риском увеличения ИМТ	22
Метилентетрагидрофолат-редуктаза	*MTHFR*	rs1801131 NG_013351.1:g.16685A>C	Носительство аллелиС ассоциировано с низким риском увеличенияИМТ	
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	НД	Нет ассоциации	25

Белок-мишень	Ген	Вариант	Эффект	Источник
Фермент CYP1A2	*CYP1A2*	rs762551 CYP1A2 1F NG_008431.2:g.32035C>A	Носительство аллелиCассоциировано с высоким рискомизменения интервала QT	20, 21
Лептин	*LEP*	rs7799039 NG_007450.1:g.2453G>C	Нет ассоциации	23
		rs7799039 rs10954173 NG_007450.1:g.2453G>A rs3828942 NG_007450.1:g.17975G>A	Носительство гаплотипа G/G/Gассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	
		rs7799039 rs3828942 (см. выше)	Носительство G/G ассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	
Рецептор лептина	*LEPR*	rs1137101 NP_002294.2:p.Gln223Arg	Нет ассоциации	
			Носительство аллели223R ассоциировано с высоким риском развития АПИНВ	26
Дофаминовый рецептор D_2	*DRD2*	-141C (rs1799732) and exon 8 (rs 71653615)	Нет ассоциации	27
COMT	*COMT*	rs4680 NP_000745.1:p.Val158Met		
Грелин	*GHRL*	-604 G>A НД	Носительство аллеля A ассоциировано с изменением ИМТ	24

2. Фармакогенетические маркеры ЗСД-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

Ранее была отмечена большая способность ЗСД удлинять интервал QT/QTc (скорректированный QT) по сравнению с другими АП (например, галоперидолом, оланзапином, кветиапином, рисперидоном), однако меньшая, чем у другого пиперидин производного – илоперидона [20]. На данный момент осуществляется попытка оценить индивидуальныйриск данного осложнения, но однозначных результатов для ЗСД нет. Как перспективные маркеры ЗСД-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT рассматривают rs993648 *CERKL*, rs3924426 *SLCO3A1*, rs4799915 *BRUNOL4*, rs4933824 *NRG3*, rs7142881 *NUBPL*, rs17054392 *PALLD*, статистически значимая ассоциация которых выявлена для его структурного аналога – илоперидона [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geodon Monograph for Professionals - Drugs.com. https://www.drugs.com/monograph/geodon.html. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
2. Pfizer Inc. Geodon (ziprasidone hydrochloride) capsules and Geodon (ziprasidone mesylate) injection for intramuscular use prescribing information. New York, NY; 2015 Aug.
3. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Örey D., Richter, F. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // The Lancet. 2013; 382(9896): 951–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
4. Newcomer, J.W., Fallucco, E.M. (2009) "Ziprasidone" In Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., (eds.). The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology // Washington, D.C.: American Psychiatric Pub. 4th ed. p. 641.ISBN 9781585623099.
5. Letter T. First Approval For Pfizer's Zeldox - Pharmaceutical industry news. Thepharmaletter.com. https://www.thepharmaletter.com/article/first-approval-for-pfizer-s-zeldox. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
6. Inc, Pfizer. "Pfizer to Launch Zeldox in 9 European Union Countries Beginning Next Month". prnewswire.com. Retrieved October 16, 2016.
7. Curtis L.H., Masselink L.E., Østbye T., Hutchison S., Dans P.E., Wright A. et al. Prevalence of Atypical Antipsychotic Drug Use Among Commercially Insured Youths in the United States // Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(4):362–366. doi:10.1001/archpedi.159.4.362.
8. Product Information: Zeldox (ziprasidone hydrochloride)". Australia Therapeutic Goods Administration. February 24, 2016.
9. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee (July 19, 2000). "Briefing Document for Zeldoz Capsules" (PDF). FDA
10. FDA reporting mental health drug ziprasidone. U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-reporting-mental-health-drug-ziprasidone-geodon-associated-rare. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
11. Food and Drug Administration. Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with

behavioral disturbances. Rockville, MD; 2005 Apr 11. From the FDA website. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171

12. Mattei C., Rapagnani M. P., Stahl S.M. Ziprasidone Hydrocloride: What Role in the Management of Schizophrenia?"// Journal of Central Nervous System Disease. 2011; 3: 1–16. doi:10.4137/JCNSD.S4138.

13. Alan F. Schatzberg; Charles B. Nemeroff (February 10, 2006). Essentials of Clinical Psychopharmacology // American Psychiatric Pub. p. 297. ISBN 978-1-58562-243-6. Retrieved May 13, 2012.

14. Masand P.S., Nemeroff C.B., Lieberman J.A., Weiden P.J., Harvey P.D., Newcomer J.W et al. From Clinical Research to Clinical Practice: A 4-Year Review of Ziprasidone // CNS Spectr. 2005; 10(S17): 1-20. doi:10.1017/s1092852900019842.

15. A Simplified Guide to Antipsychotic Medications - Mechanisms of Action. Psych Scene Hub. https://psychscenehub.com/psychinsights/a-simplified-guide-to-antipsychotic-medications/. Published 2019. Accessed August 26, 2019.

16. Miceli J.J., Glue P., Alderman J., Wilner K. The effect of food on the absorption of oral ziprasidone // Psychopharmacology Bulletin. 2007; 40(3): 58–68. PMID 18007569.

17. Sandson N.B., Armstrong S.C., Cozza K.L. An overview of psychotropic drug-drug interactions // Psychosomatics. 2005; 46(5): 464–94. doi:10.1176/appi.psy.46.5.464.

18. Nicolson S.E., Nemeroff C.B. Ziprasidone in the treatment of mania in bipolar disorder // Neuropsychiatr Dis Treat. 2007; 3(6): 823–34. doi:10.2147/NDT.S794.

19. Miao Z., Kamel A., Prakash C. Characterization of a novel metabolite intermediate of ziprasidone in hepatic cytosolic fractions of rat, dog, and human by ESI-MS/MS, hydrogen/deuterium exchange, and chemical derivatization // Drug Metabolism and Disposition. 2005;33(7):879-883. doi:10.1124/dmd.105.004036.

20. Potkin S.G., Preskorn S., Hochfeld M., Meng X. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone // Journal of clinical psychopharmacology. 2013; 33(1): 3-10. doi:10.1097/JCP.0b013e31827c0314.

21. Volpi S., Heaton C., Mack K., Hamilton J.B., Lannan R., Wolfgang C.D. et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia // Molecular psychiatry. 2009; 14(11): 1024. doi:10.1038/mp.2008.52.

22. Roffeei S. N., Reynolds G. P., Zainal N. Z., Said M. A., Hatim A., Aida S. A. et al. Association of ADRA2A and MTHFR gene polymorphisms with weight loss following antipsychotic switching to aripiprazole or ziprasidone // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. 2014; 29: 38-45. doi:10.1002/hup.2366.

23. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A., Kitzrow W., Büttner S. et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012; 38(2): 134-41. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.03.001.

24. Yang Y., Li W., Zhao J., Zhang H., Song X., Xiao B. et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients // Behavioral and Brain Functions. 2012; 8(1): 11. doi:10.1186/1744-9081-8-11.

25. Wilner K.D., Demattos S.B., Anziano R.J., Apseloff G., Gerber N. Ziprasidone and the activity of cytochrome P450 2D6 in healthy extensive metabolizers // British Journal of Clinical Pharmacology.2000; 49: 43-47. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00152.x.

26. Gregoor J.G, Weide J.V, Loovers H.M, Van Megen H.J, Egberts T.C, Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // Pharmacogenomics. 2011; 12(6): 919-23. doi:10.2217/pgs.11.40.

27. Tybura P., Samochowiec A., Beszlej A., Grzywacz A., Mak M., Frydecka D. Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients // Pharmacological Reports. 2012; 64(3): 528-35. doi:10.1016/S1734-1140(12)70848-4.

6.5. Фармакогенетика зуклопентиксола

Зуклопентиксол (ЗПС) – производное тиоксантена, АП Iгенерации, структурно схожий с клопентиксолом, является его цис-изомером. Известен в РФ под торговыми названиями Клопиксол, Клопиксол Депо, Клопиксол-Акуфаз. Основным показанием к применению ЗПС является шизофрения, однако он успешно применяется и при других психотических состояниях, сопровождающихся ажитацией и особенно галлюцинациями [1]. В форме ЗПС-деканоата существует раствор для внутримышечных инъекций, при этом действие препарата продолжается до 3-х недель. Пролонгированная форма удобна для пациентов, страдающих от частых рецидивов и неспособных, ввиду различных причин, регулярно принимать препарат [2]. ЗПС-деканоат также применяется с целью долговременного контроля пациентов с агрессивным поведением [3]. В форме ацетата и также внутримышечно ЗПС применяется при острых и подострых психозах, вызывая быструю, неспецифическую, наступающую еще до антипсихотического эффекта седацию [4]. ЗПС-дигидрохлорид выпускается в таблетированной форме и в основном показан лицам с шизофренией, способным к регулярному приему препарата [5].

Исторически первым на рынок был выпущен Клопентиксол. Лишь спустя 17 лет, в 1978г., ЗПС был одобрен для использования в медицинской

практике в ряде стран, кроме США, где он до сих пор не применяется [6].

Среди НР у ЗПС встречается весь спектр, характерный для АПIгенерации. Наиболее часто развиваются экстрапирамидные расстройства, как правило, в форме акатизии и тремора, причем у ЗПС риск развития последних меньше, чем у остальных депо-препаратов первого поколения [2]. Как и любой дофаминоблокатор, ЗПС вызывает повышение уровня пролактина, что в тяжелых случаях может привести к аменорее или галакторее. Злокачественный нейролептический синдрому принимающих ЗПС встречается редко, однако чаще всего заканчивается летальным исходом. Показано, что наиболее частой причиной развития и усугубления описанных НР является неадекватная для данного пациента концентрация препарата в ПК [2]. Так, скорость клиренса и период полувыведения могут индивидуально варьировать, обуславливая действие ЗПС от 2 до 4 недель (для ЗПС-деканоата) [7]. Отсюда становится ясно, что в случае пролонгированных депо-форм, вводимых редко и в большом количестве, принципиально важным моментом является оценка метаболического профиля пациента с последующим подбором оптимальной частоты и дозы введенного препарата. Известно, что ЗПС является субстратом для ферментов системы цитохрома Р450 CYP2D6 и CYP3A4 [8]. Активность последних детерминирована генетически и может быть определена по наличию тех или иных аллельных вариантов соответствующего гена.

Механизм действия

ЗПС вызывает антипсихотическое действие путем блокады D_1-и D_2- рецепторов в мезолимбическом пути, оказывая воздействие на продуктивную симптоматику. Блокада 5-HT_2-рецепторов в нигростриарном пути смягчает экстрапирамидные симптомы и негативную симптоматику, а также блокирует α_1-адренорецепторы. ЗПС имеет ко всем вышеперечисленным рецепторам высокую аффинность [9]. Меньшее сродство ЗПС имеет к H_1-гистаминорецепторам, оказывая умеренное седативное действие. На М-холинорецепторы и α_2-адренорецепторы ЗПС клинически значимого влияния не оказывает [9].

Лекарственные формы

ЗПС является производным тиоксантена, как самостоятельная молекула – липофилен — плохо растворим в воде, поэтому чаще используют его соли. Доступна порошкообразная форма для приготовления раствора, вводимого внутримышечно: пролонгированного (ЗПС-деканоат) и короткого (ЗПС-ацетат) действия. Таблетированная форма(с пленочной оболочкой) по 2, 10 и 25 мг содержит ЗПС-дигидрохлорид [5].

Фармакокинетика

Биодоступность при пероральном приеме составляет 49%, при системном – 100%. Показано, что прием пищи увеличивает биодоступность, не влияя при этом на пиковую концентрацию в ПК [10]. C_{max} у БМ достигается через 24–48 часов после инъекции ЗПС-ацетата и медленно снижается до 1/3 к 3-му дню. В случае ЗПС-деканоата пиковая концентрация достигается к концу первой недели. Период полувыведения составляет примерно 20 часов после однократного приема внутрь и от 14 до 21 дня в случае в/м инъекции ЗПС-деканоата.

Данные исследования in vitro, а также клинические источники (в т.ч. база данных по лекарственному мониторингу) свидетельствуют о ключевой роли как CYP2D6, так и CYP3A4 [8].

Фармакогенетика

Ген *CYP2D6* Активность CYP2D6 распределена в популяции бимодально, индивидуумы могут быть классифицированы как БМ и ММ. Распространенность фенотипа ММ составляет около 7% в различных европеоидных популяциях: эстонских и российских [11, 12, 13]. Наиболее распространенной измененной аллелью, ассоциированной с фенотипом ММ в европеоидных популяциях, является *CYP2D6**4 с частотой носительства аллели около 21%. Другими распространенными измененными аллелями являются *CYP2D6**3 и *CYP2D6**5 с частотами приблизительно 2% и 5% соответственно [14, 15]. Было описано большое количество других редких аллелей [16]. Около 1-2% пациентов имеют несколько копий функциональной аллели *CYP2D6*(*1N) и могут быть классифицированы как СБМ [17].

Активность клиренса ЗПС зависит от носительства варианта гена *CYP2D6*: более низкий клиренс этого соединения наблюдается у ММ по сравнению с БМ. Как следствие, более высокие стационарные концентрации в плазме на данную дозу препарата можно ожидать у ММ в противоположность БМ (табл. 1). ММ могут иметь повышенный риск дозозависимых НР при традиционно назначенных режимах дозирования [18]. Так, в нескольких исследованиях изучалась возможная связь между частотой и тяжестью НР неврологического спектра, вызванных ЗПС, и изменением метаболической способности *CYP2D6* [19]. В пилотном исследовании авторы обнаружили взаимосвязь между метаболической способностью *CYP2D6* и тяжестью ЭПР у пациентов

с шизофренией, а также вызванной АП поздней дискинезией (ПД). Armstrong M. и соавт. обнаружили, что генотип *CYP2D6* не является определяющим фактором возникновения острых дистонических реакций, вызванных АП, но может служить фактором, влияющим на другие двигательные расстройства, вызванные АП, включая ПД [20]. Этот вывод согласуется с результатами Andreassen O.A. и соавт., указывая, что генетически измененная активность *CYP2D6* может быть фактором, способствующим развитию персистирующей ПД [21]. Кроме того, Kapitany T. и соавт. продемонстрировали, что гетерозиготы по функциональной аллели *CYP2D6**1, имели более высокую частоту ПД, чем пациенты, гомозиготные по этой же аллели [22] (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические аспекты фармакокинетики ЗПС

Фермент	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Цитохром CYP2D6	CYP2D6	Медленные метаболизаторы (ММ): CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком. Быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] распространенный тип (гомо- и гетерозиготны по аллелю *1). Сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ): CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] где n – кол-во повторов: от 2 до ~15	У БМ концентрация ЗПС в ПК на 60% выше, чем у АМ (*1/*1)	25
			Клиренс ЗПС у БМ (1*/1*) втрое выше, чем у ММ	24
			БМ (*1/*4) концентрация ЗПС в ПК значительно выше, чем у БМ (*1/*1)	26
			Ассоциация с уровнем ЗПС в ПК	27
			ММ на 5-й день имеют значительно большую концентрацию ЗПС в ПК	28
			Период полувыведения ЗПС значительно дольше у ММ, чем у БМ	23
			Носительство аллели *4 ассоциировано с высоким риском развития экстрапирамидных НР	19
			Нет ассоциации	21

Было показано, что клиренс ЗПС после однократного перорального приема зависит от активности CYP2D6 [23]. Jerling M. и соавт. продемонстрировали двукратное различие в клиренсе ЗПС между БМ и ММ при непрерывном лечении таблетированной формой ЗПС [24]. Для ЗПС существуют рекомендованные дозировки, зависящие от генотипа пациента (табл. 2) [29].

Таблица 2
Рекомендуемые дозировки ЗПС с учетом активности *CYP2D6* [29]

Препарат	БМ	ПМ	ММ
ЗПС	120%	87%	53%
ЗПС-деканоат	116%	89%	70%

БМ – быстрые метаболизаторы; ПМ – промежуточные метаболизаторы; ММ –медленные метаболизаторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. SweetmanS. C. etal. Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics //Sweetman SC. – 2009. – 714 c.ISBN 978-0-85369-840-1.
2. da Silva Freire Coutinho E., Fenton M., Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses // Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999. doi:10.1002/14651858.cd001164.
3. Haessler F., Glaser T., Beneke M., Pap A.F., Bodenschatz R., Reis O. Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours // British Journal of Psychiatry. 2007; 190(5): 447–448. doi:10.1192/bjp.bp.105.016535.
4. CLOPIXOL ACUPHASE® 50 mg/mL Injection; COLPIXOL ACUPHASE® 100 mg / 2 mL Injectio:n. Home. intekom.com. http://home.intekom.com/pharm/lundbeck/clopixac.html. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
5. Kumar A., Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. doi:10.1002/14651858.CD005474.
6. Green A.I., Noordsy D.L., Brunette M.F., O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention // Journal of substance abuse treatment. 2008; 34(1): 61–71. doi:10.1016/j.jsat.2007.01.008.
7. Aaes-Jørgensen T. Pharmacokinetics of three different injectable zuclopenthixol preparations // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 1989; 13(1-2): 77-85. doi:10.1016/0278-5846(89)90005-5.

8. Davies S.J., Westin A.A., Castberg I., Lewis G., Lennard M.S., Taylor S. et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2010; 122(6): 445–453. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01619.x.

9. Khalifa A.E. Zuclopenthixol facilitates memory retrieval in rats: possible involvement of noradrenergic and serotonergic mechanisms // Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2003; 75(4): 755-62.doi:10.1016/S0091-3057(03)00153-9.

10. Aaes-Jørgensen T., Liedholm H., Melander A. Influence of food intake on the bioavailability of zuclopenthixol // Drug-nutrient interactions. 1987; 5(3): 157-60. PMID:3691322.

11. Alván G., Bechtel P., Iselius L., Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations // Eur J Clin Pharmacol. 1990; 39:533–53. doi:10.1007/bf00316090.

12. Marandi T., Dahl M.L., Kiivet R.A., Rägo L., Sjöqvist F. Debrisoquin and S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotypes in an Estonian population // Pharmacol Toxicol. 1996; 78:303–307. doi:10.1111/j.1600-0773.1996.tb01379.x.

13. Marandi T., Dahl M.L., Rägo L., Kiivet R.A., Sjöqvist F. Debrisoquin and S-mephenytoin hydroxylation polymorphisms in a Russian population living in Estonia // Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 257–260. doi:10.1007/s002280050372.

14. Broly F., Gaedigk A., Heim M., Eichelbaum M., Morike K., Meyer U.A. Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population // DNA Cell Biol.1991; 10: 545–558. doi.org/10.1089/dna.1991.10.545.

15. Dahl M.L., Johansson I., Palmertz M.P., Ingelman-Sundberg M., Sjöqvist F. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population // Clin Pharmacol Ther. 1992; 51:12–17. doi:10.1038/clpt.1992.2.

16. Griese E.U., Zanger U.M., Brudermanns U., Gaedigk A., Mikus G., Mörike K. et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population // Pharmacogenetics 1998; 8: 15–26. PMID:9511177.

17. Dahl M.L., Johansson I., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M., Sjöqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis // JPET. 1995; 274:515–520. doi:10.1016/0140-6736(93)92546-6.

18. Bertilsson L., Dahl M.L. Polymorphic drug oxidation: relevance to the treatment of psychiatric disorders // CNS Drugs.1996; 3:200–223.doi:10.2165/00023210-199605030-00006.

19. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6* 3,* 4,* 5 and* 6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2008; 35(7): 807-11. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04918.x.

20. Armstrong M., Daly A.K., Blennerhassett R., Ferrier N., Idle J.R. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype // The British Journal of Psychiatry. 1997; 170(1): 23-6. doi:10.1192/bjp.170.1.23.

21. Andreassen O.A., MacEwan T., Gulbrandsen A.K., McCreadie R.G., Steen V.M. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients // Psychopharmacology. 1997; 131(2): 174-9. doi:10.1007/s002130050281.

22. Kapitany T, Meszaros K, Lenzinger E, Schindler SD, Barnas C, Fuchs K, Sieghart W, Aschauer HN, Kasper S. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. Schizophrenia research. 1998; 32(2): 101-6. doi:10.1016/S0920-9964(98)00038-3.

23. Dahl M.L., Ekqvist B., Widen J., Bertilsson L. Disposition of the neuroleptic zuclopenthixol cosegregates with the polymorphic hydroxylation of debrisoquine in humans // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1991; 84(1): 99-102. doi: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb01428.x

24. Jerling M., Dahl M.-L., Åberg-Wistedt A., LiljenbergB., Landell N.-E., Bertilsson L. et al. The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol* // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1996; 59(4): 423–428. doi:10.1016/s0009-9236(96)90111-3.

25. Linnet K., Wiborg O. Influence of Cyp2D6 Genetic Polymorphism on Ratios of Steady-state Serum Concentration to Dose of the Neuroleptic Zuclopenthixol // Therapeutic Drug Monitoring. 1996; 18(6): 629–34. doi:10.1097/00007691-199612000-00001.

26. Jaanson P., Marandi T., Kiivet R.-A., Vasar V., Vään S., Svensson J.-O. et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype // Psychopharmacology. 2002; 162(1): 67–73. doi:10.1007/s00213-002-1059-5.

27. Lisbeth P., Vincent H., Kristof M., Bernard S., Manuel M., Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol // European Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 72(2): 175–84. doi:10.1007/s00228-015-1965-1.

28. Berlo-van de Laar I.V., Teijeiro R., Westerkamp D., Ploeger B. Dosering aanpassen aan eliminatiesnelheid. Rol van CYP2D6-genotype bij onderhoudsbehandeling met zuclopentixoldecanoaat // Pharm Weekbl. 2004; 139:740-3.

29. Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M., Wong M.-L., Licinio J., Roots I. et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response // Molecular Psychiatry. 2004; 9(5): 442–73. doi:10.1038/sj.mp.4001494.

6.6. Фармакогенетика кветиапина

Кветиапин (КТП) – производное дибензотиазепина, антипсихотик II генерации (ААП), имеющий структурное сходство с клозапином. В РФ известен под торговыми названиями:Кетилепт, Серковель и Квентиакс. Основным показанием для применения является шизофрения и депрессивное расстройство [1, 2]. При маниакальных эпизодах в рамках биполярногоаффективного расстройства может применяться самостоятельно или в сочетании с литием [3]. По эффективности лечения продуктивной и негативной симптоматики не уступает АПIгенерации (классическим, типичным), обладая при этом лучшей переносимостью: КТП реже вызывает экстрапирамидные расстройства, оказывает меньшее влияние на уровень пролактина, не нарушает нормальную структуру ЭЭГ [4]. Согласно метаанализу 2013 года эффективность КТП при лечении шизофрении сравнима с таковой у галоперидола и арипипразола и на 13–16% больше, чем у зипразидона и хлорпромазина[5].

Впервые данный препарат был синтезирован в 1985г., спустя 12 лет он был допущен к медицинской практике исключительно для лечения шизофрении [6]. В 2006 году фирмой AstraZeneca была предложена депо-форма КТП: Seroquel XR. В 2008г. последняя была рекомендована для лечения депрессивного расстройства [7].

Некоторые авторы рассматривают КТП как препарат выбора дляпациентов с первым психотическим эпизодом [8]. Частота назначения КТП в среднем составляет 11987 на 100 000 человек населения, при этом отмечается положительная тенденция в динамике: прирост более 800% в период с 2002 по 2017гг. [9]. Возрастной контингент в основном представлен группой пациентов от 20 до 35 лет, две трети из которых составляют женщины [10].

Среди НР у КТП чаще всего встречается метаболический синдром, гипергликемия, сахарный диабет и ортостатическая гипотензия [11]. Стоит отметить, что использование КТП в гериатрической практике строго ограничено: к 2005 году была зарегистрирована серия КТП-ассоциированных летальных исходов среди пожилых пациентов, получающих препарат по поводу органического психотического расстройства [12].Для КТП характерен минимум экстрапирамидных расстройств и сравнительно меньшая вероятность развития гиперпролактинемии по сравнению с другими АП, применяемыми для лечения шизофрении, поэтому КТП чаще всего используют в качестве средства первой линии [13].

Механизм действия

КТП является антагонистом серотониновых, дофаминовых и адренергических рецепторов, обладая при этом потенциальным антигистаминным и холинолитическим свойствами [14]. Наибольшую аффинность КТП имеет к рецепторам серотонина: являясь парциальным агонистом 5-HT_{1A} рецептора, оказывает анксиолитическое и антидепрессивноедействие; блокируя 5-HT_{2A} рецепторы, снижает негативную симптоматику и предотвращает экстрапирамидных расстройств [15]. КТП обладает аффинностью к D_2 рецепторам, однако после связывания быстро диссоциирует: предполагается, что данная особенность КТП способствует нормализации проведения возбуждения в таких областях ГМ, как нигростриарный и тубероинфундибулярный путь, что в свою очередь сводит к минимуму риск развития псевдопаркинсонизма, а также нивелирует влияние препарата на уровень пролактина [16]. При лечении шизофрении антагонизм КТП к рецептору D_2 в мезолимбическом пути способствует ослаблению продуктивной симптоматики [16, 17].

В малых концентрациях КТП блокирует преимущественно рецепторы гистамина и α_1-адренорецепторы, оказывая неспецифический седативный эффект; при увеличении дозировки, наоборот, активирует адренергическую систему и прочно связывается с рецепторами серотонина и их синаптическими ауторецепторами [18].

Лекарственные формы

КТП представляет собой липофильное тетрациклическое соединение, плохо растворимое в воде. Для перорального приема назначают преимущественно КТП-фумарат, который обладает лучшей растворимостью в воде. КТП представлен одной лекарственной формой - таблетки, покрытые оболочкой, с немедленным или замедленным (депо-форма) высвобождением: 25, 100, 150, 200, 300 мг [3].

Фармакокинетика

После перорального приема КТП быстро всасывается, достигая пиковой концентрации в плазме крови в течение 1,5 часов [19]. Биодоступность составляет 100%, при этом 83% препарата связаны с белками ПК [20, 21].КТП метаболизируется микросомальной ферментативной системой цитохрома Р450, преимущественно CYP3A4, путем сульфоокисления [22]. Основной метаболит нор-КТП (N-дезалкил-КТП) обладает схо-

жей фармакологической активностью. Период полувыведения КТП для быстрых метаболизаторов (БМ) составляет примерно 7 часов, тогда как для нор-КТП $T_{1/2}$= 9-12 часов. Выводится препарат преимущественно почками (73%), часть выделяется с калом (20%) [23, 24].

Фармакогенетика

Являясь широко распространенным в психиатрической практике, КТП представляет особый интерес для персонализированной медицины. На данный момент выявлено большое количество генетических маркеров, совокупная оценка которых позволит повысить эффективность и безопасность терапии КТП. Изучены следующие полиморфные варианты генов, которые кодируют белки, участвующие в фармакологическом ответе:

1) **Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КТП** (табл. 1): гены изоформцитохрома Р450 (*CYP2D6*, *CYP2C19*,*CYP3A4*, *CYP3A5*), АВСВ-переносчика (*ABCB1*);

2) **Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КТП** (табл. 2): геныизоформдофаминового рецептора (*DRD3*), переносчика дофамина (*SCL1A1*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), изоформ рецептора серотонина (*HTR2C*), рецептора меланокортина (*MC4R*), NOTCH-белка (*NOTCH4*), фосфодиэстеразы 4D (*PDE4D*), SPoPL-белка (*SPoPL*), множественного ФРЭ-подобного-домена (*MEGF10*), протокадгерина-7 (*PCDH7*), контактин-ассоциированного белка 5 (*CNTNAP5*), *TRAF2* и NCK-взаимодействующей протеинкиназы (*TNIK*), сперматогенез-ассоциированного белка 6 (*SPATA6L*), нейробихина (*NBEA*), белка синаптических пузырьков-2С (*SVC2*).

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КТП

Ген *CYP3A4* У пациентов, получавших монотерапию КТП (в средней дозе 300 мг/сут), носителиаллели *CYP3A4**22 (rs35599367) демонстрировали большую (на 67%) концентрацию КТП в ПК. Также сообщается, что количество пациентов, превысивших терапевтический диапазон (>500 μg/L), было больше среди носителей *22 аллели [25].

Ген *CYP3A5* После однократного перорального приема КТП (50мг) у носителей генотипа *1/1* (rs 776746) наблюдался повышенный клиренс по сравнению сносителями генотипа *1/*3 и *3/*3 [26]. В аналогичном исследовании после однократного приема 100 мг КТП концентрация последнего в ПК составила: 208,39 нг/мл для *CYP3A5* *1/ *1; 243,46 нг/мл для *CYP3A5* *1 / *3 и 332,94 нг/мл для *CYP3A5* *3 / *3. Среднее значение AUC составляло 627,3; 712,77 и 1045,29 нг*ч/мл соответственно [27]. Стоит отметить, что относительно этих вариантов был получен и отрицательный результат: значительного влияния носительства полиморфных вариантов гена*CYP3A5* на концентрацию КТП и нор-КТП в ПК, как сообщают Bakken G.V. и соавт., в изучаемой ими выборке найдено не было [28].

Ген *CYP2D6* В крупном ассоциативном исследовании, проводившемся в Китае, было обнаружено влияние носительства полиморфных вариантов гена *CYP2D6*, представленных в таблице 1, на терапевтический ответ ААП, в т.ч. КТП [29]. Также была найдена ассоциация носительства ОНВ rs3892097 с повышенным риском развития гиперпролактинемии [30].

Ген *CYP2C19* В обозначенном исследовании принимало участие 79 здоровых волонтеров. В случае носительства *1/*2 или *1/*4 аллелей было отмечено значительное повышение пролактина в ПК по сравнению с носителями генотипа *1/*1 [31].

Ген *ABCB1* Среди здоровых представителей европеоидной популяции, лица, имеющие генотип ТТ (rs1045642), отличались большей AUC по сравнению с носителями аллели С [32]. Однако в двух других исследованиях значимой ассоциации с уровнем КТП в ПК найдено не было (табл. 1).

Таблица 1

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КТП

Фермент	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP3A4	*CYP3A4*	CYP3A4*22 rs35599367 NG_008421.1:g.20493C>T	У носителей аллели Т концентрацияпрепаратав ПК выше в 2,5 раза	25
Фермент CYP3A5	*CYP3A5*	CYP3A5 *1/*3 rs776746 NG_007938.1:g.12083G>A	Носительствогенотипа АА увеличивает клиренс на 29%	26
			Носительство аллели *3 (G) ассоциировано с высокой концентрации препарата в ПК	27
			Нет ассоциации	8

Фермент	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	rs1135840 NG_008376.4:g.9200G>C	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностью терапии	29
		rs1135840 rs16947 NG_008376.4:g.7870C>T	НосительствоC/G гаплотипаассоциировано свысокой эффективностью терапии	
		rs1135840 rs1065852 NG_008376.4:g.5119C>T	НосительствоC/G гаплотипаассоциировано свысокой эффективностью терапии	
		rs16947 rs1065852 (см. выше)	Носительство G/G гаплотипаассоциировано свысокой эффективностью терапии	
		rs3892097 NG_008376.4:g.6866G>A	Носительство аллелиАассоциировано свысоким риском развитиягиперпролактинемии	30
Цитохром CYP2C19	*CYP2C19*	*CYP2C19**1/*2 rs4244285 NG_008384.3:g.24179G>A CYP2C19*1/*4 rs28399504 NG_008384.3:g.5026A>G	Носительство аллели *1 (G) ассоциировано с низким риском развития гиперпролактинемии	31
ABCB1-переносчик	*ABCB1*	rs1045642 NG_011513.1:g.208920T>C	Носительство аллели С ассоциировано с высокой концентрацийпрепаратав ПК	32
			Нет ассоциации	33
			Нет ассоциации	28

2. Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КТП

Гены *TNIK, RELN, NOTCH4*В крупном исследовании 2016 г., включавшем более 900 пациентов с диагнозом шизофрения, был проведен гаплотипический анализ с целью выявить новые маркеры эффективности терапии АП [29]. В выборке присутствовали лица из популяции китайцев Хань, получавшие монотерапию одним из четырех АП: КТП, клозапин, рисперидон или хлорпромазин. В анализ были включены помимо относительно изученных генов (*CYP2D6, CYP2C19, COMT, ABCB1, DRD3* и *HTR2C*) большое количество ранее не анализируемых, таких как *TNIK, RELN, NOTCH4* и *SLC6A2* и их комбинации. После разделения выборки по группам получаемого АП, статистически значимыми остались полиморфные варианты генов, представленные в таблице 2.

Ген *SVC2*В исследовании Timothy L. и соавт., показана роль носительства полиморфных вариантов гена гликопротеина синаптических пузырьков (*SVC2*) в развитии терапевтического ответа (последний определялся по шкале PANSS) у представителей европеоидной популяции, получавших монотерапию одним из 4 ААП: КТП, оланзапин, респиридон и зипрасидон. Для группы КТП была выявлена ассоциация носительства полиморфных вариантов rs11960832 и rs31244 с эффективностью терапии, rs10214163 (также ассоциированного с болезнью Паркинсона) [37].

Гены *PDE4D, SPOPL*и*MC4R*Еще один систематический анализ, включавший 14 тематических исследований на основе GWAS, показал статистически значимую ассоциацию носительства полиморфных вариантов rs17742120 и rs2164660 гена фосфодиэстеразы-4 (*PDE4D)* и rs10170310 гена *SPOPL* с высокой эффективностью терапии КТП [36]. Роль ОНВ гена рецептора меланокартина (*MC4R*) в развитии метаболического синдрома при терапии КТП и другими ААП была показана YaminZhang и соав. [34]. Исследование проводилось среди представителей китайской популяции. Еще одно крупное исследование, проведенное в Китае, включало 2413 пациентов с шизофренией из более чем 32 психиатрических больниц. Пациенты были случайным образом распределены (1: 1: 1: 1: 1: 1) в шесть групп (КТП, оланзапин, рисперидон, арипипразол, ЗСД и галоперидол или перфеназин) [35]. Для подгруппы КТП ассоциаций найдено не было. Носительство полиморфных вариантов генов, влияющих на эффективность терапии АП, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КТП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Дофаминовыц рецептор D_3	*DRD3*	rs6280 NC_000003.11:g.113890815C>T (ser2glu)	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии	29
Рецептор 5-HT_{2C}	*HTR2C*	rs1414334 NG_012082.2:g.324497C>G	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
		rs498177, rs3813929, rs1414334	НД	
		rs6318 68G>C Cys23Ser	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском развития гиперпролактинемии	30
COMT	*COMT*	rs6269 NG_011526.1:g.25690A>G	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокойэффективностью терапии	29
		rs5993883 NG_011526.1:g.13376T>G		
		rs4818 NG_011526.1:g.26945C>G		
		rs1544325 NG_011526.1:g.7406A>G	Носительство аллели А ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
		rs1544325 rs5993883 rs6269 rs4818 (см. выше)	Носительство гаплотипа G/G/G/G повышаетэффективность терапии	
Рецептор меланокортина	*MC4R*	rs489693 NC_000018.9:g.57882787C>A	Носительство генотипа СА ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	34
		rs17782313 NC_000018.9:g.57851097T>C	Носительство генотипа СС ассоциировано с высоким риском развития АИНВ, метаболического синдрома	
Переносчик дофамина	*SLC1A1*	rs1471786 NG_017044.1:g.91348G>A	Ассоциация с высокойэффективностью терапии	35
Множественный ФРЭ-подобный-домен	*MEGF10*	rs72790443 NG_032072.1:g.169386T>G		
Протокадгерин-7	*PCDH7*	rs9291547 НД		
Контактин-ассоциированный белок	*CNTNAP5*	rs12711680 НД		
TRAF2 и NCK-взаимодействующей протеинкиназы (TNIK)	*TNIK*	rs6444970 NG_054934.1:g.272756A>G		
Сперматогенез-ассоциированный белок (SPATA6L)	*SPATA6L*	rs301440 НД		
Нейробихин (NBEA)	*NBEA*	rs9544382 NG_028156.1:g.512587C>G		
Фосфодиэстеразы (PDE4D)	*PDE4D*	rs17742120 NG_027957.1:g.789884T>C	Ассоциация с высокой эффективностью терапии	36
		rs2164660 NG_027957.1:g.777419C>T		
SPoPL- белок	*SPoPL*	rs10170310 НД		

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Белок синаптических пузырьков-2С (SVC2)	*SVC2*	rs11960832 НД	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с низкой эффективностьютерапии	**37**
		rs31244 rs2270927 НД	Ассоциация с низкой эффективностью терапии	
		rs10214163 НД	Ассоциация с высокой эффективностью терапии	
NOTCH-белок	*NOTCH4*	rs3131296 NG_028190.1:g.23852G>A	Носительство аллелиС ассоциировано с высокой эффективностьютерапии	29

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pringsheim T., Gardner D.M. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study // CMAJ open, 2014; 2(4): E225. doi:10.9778/cmajo.20140009.
2. Komossa K., Depping A., Gaudchau A., Kissling W., Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. doi:10.1002/14651858.cd008121.pub2.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals. Seroquel (quetiapine fumarate) tablets prescribing information. Wilmington, DE; 2005 Dec.
4. Suttajit S.,Srisurapanont M., Xia J. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. doi:10.1002/14651858.CD007815.pub2.
5. Leucht S., Cipriani A., Spineli L.,Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // The Lancet. 2013; 382(9896): 951–962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
6. Riedel M., Müller N., Strassnig M., Spellmann I., Severus E., Möller H.J. Quetiapine in the treatment of schizophrenia and related disorders // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007; 3(2): 219–35. doi:10.2147/nedt.2007.3.2.219.
7. AstraZeneca Receives FDA Complete Response Letter on Seroquel XR for Major Depressive Disorder" (Press release). AstraZeneca. 2008-12-24. Archived from the original on 2010-10-26. Retrieved 2008-12-28.
8. Arango C., Bobes J. Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine // Curr Med Res Opin. 2004;20(5):619-626. doi:10.1185/030079904125003430.
9. Pringsheim T., Gardner D.M. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study // CMAJ open. 2014; 2(4): E225. doi:10.9778/cmajo.20140009.
10. Heilbronn C., Lloyd B., McElwee P., Eade A., Lubman, D.I. Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances // Drug and alcohol review.2013; 32(4), 405-411.doi:10.1111/dar.120287.
11. Citrome L., Jaffe A., Levine J., Allingham B., Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients // Psychiatr Serv. 2004; 55: 1006-13. doi:10.1176/appi.ps.55.9.1006.
12. Food and Drug Administration. Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Rockville, MD; 2005 Apr 11. From the FDA website. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171
13. Kasper S., Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2005; 1(4): 783–801. doi:10.1517/14656566.1.4.783.
14. Chew M.L. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults // J Am Geriatr Soc. 2008; 56(7): 1333–41. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x.
15. Guzman F. Mechanism of action of quetiapine // Psychopharmacology Institute. – 2013.
16. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?:a new hypothesis // American Journal of Psychiatry. 2001; 158(3): 360–369. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.360.
17. Quetiapine - DrugBank. Drugbank.ca. https://www.drugbank.ca/drugs/DB01224. Published 2019. Accessed August 26, 2019.
18. Gefvert O., Lundberg T., Wieselgren I.M., Bergström M., Långström B., Wiesel F. et al. D2 and 5HT2A receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study // European Neuropsychopharmacology. 2001; 11(2): 105–110. doi:10.1016/S0924-977X(00)00133-4.
19. DeVane C.L., Nemeroff C.B. Clinical pharmacokinetics of quetiapine. An atypical antipsychotic // Clin-Pharmacokinet. 2001; 40: 509-22. doi: 10.2165/00003088-200140070-00003.
20. Quetiapine (Rx) - Seroquel, Seroquel XR // Medscape Reference. WebMD. Archived from the original on 20 October 2013. Retrieved 11 October 2013.
21. Quetiapine 25 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics // electronic Medicines Compendium. Sandoz. January 2013. Archived from the original on 20 October 2013. Retrieved 20 October 2013.
22. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics // New York, ed 12, 2010. ISBN 978-0071624428.
23. Quetiapine fumarate tablet [Ascend Laboratories, LLC] // DailyMed. Ascend Laboratories, LLC. October 2013. Archived from the original on 2 December 2013. Retrieved 26 November 2013.
24. Bakken G.V., Rudberg I., Christensen H., Molden E., Refsum H., Hermann M. Metabolism of Quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in Presence or Absence of Cytochrome B-5 // Drug metabolism and disposition. 2008; 37(2): 254-258. doi:10.1124/dmd.108.023291.

25. van der Weide K., van der Weide J. The influence of the CYP3A4* 22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients // Journal of clinical psychopharmacology. 2014; 34(2):256-260. doi:10.1097/JCP.0000000000000070.

26. Shilbayeh S., Sy S., Melhem M., Zmeili R., Derendorf H. Quantitation of the impact ofCYP3A5A6986G polymorphism on quetiapine pharmacokinetics by simulation of target attainment // ClinPharmacol Drug Dev. 2015;4(5):387-394. doi:10.1002/cpdd.172.

27. Kim K.A., Joo H.J., Lee H.M., Park J.Y. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers // Pharmacogenetics and genomics. 2014; 24(1): 35-42. doi:10.1097/FPC.0000000000000020.

28. Bakken G.V., Molden E., Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients // Therapeutic drug monitoring. 2015; 37(2): 256-61. doi:10.1097/FTD.0000000000000135.

29. Xu Q., Wu X., Li M., Huang H., Minica C., Yi Z. et al. Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population // The pharmacogenomics journal. 2016;16(4):357. doi:10.1038/tpj.2015.61.

30. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., VyalovaN.M., BoikoA.S.,Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z. et al. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia // Physiology and Pharmacology. 2017; 21(1): 25-33. ISSN: 17350581.

31. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Román M., Ochoa D., Novalbos J., Borobia A. et al. Pharmacogenetics of quetiapine in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse effects // International clinical psychopharmacology. 2015; 30(2): 82-88. doi:10.1097/YIC.0000000000000047.

32. González-Vacarezza N., DoradoP., Peñas-Lledó E. M., Fariñas H., Estévez-Carrizo F. E., LLerena A. MDR-1 genotypes and quetiapine pharmacokinetics in healthy volunteers // Drug metabolism and drug interactions. 2013; 28(3): 163-166. doi:10.1515/dmdi-2013-0008.

33. Saiz-Rodríguez M., Belmonte C., Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Román M., Ochoa D. et al. ABCB1 C3435T Polymorphism Affects In Different Ways The Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants // Clinical Therapeutics. 2017; 39(8): e36. doi:10.1111/bcpt.13031.

34. Zhang Y., Ren H., Wang Q., Deng W., Yue W., Yan H. et al. Testing the role of genetic variation of the MC4R gene in Chinese population in antipsychotic-induced metabolic disturbance // Science China Life Sciences. 2019; 62(4): 535-543. doi:10.1007/s11427-018-9489-x.

35. Yu H., Yan H., Wang L., Li J., Tan L., Deng W. et al. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study // The Lancet Psychiatry. 2018;5(4):327-38. doi:10.1016/S2215-0366(18)30049-X.

36. Allen J.D., Bishop J.R. A systematic review of genome-wide association studies of antipsychotic response // Pharmacogenomics. 2019;20(04):291-306. doi:10.2217/pgs-2018-0163.

37. Ramsey T.L., Liu Q., Massey B.W., Brennan M.D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study //Schizophr Res. 2013;149(1-3):21-5. doi:10.1016/j.schres.2013.07.008.

6.7. Фармакогенетика клозапина

Клозапин (КЗП) – производное дибензодиазепина, антипсихотик IIгенерации (ААП), известный в РФ под торговыми названиями Азалептин, Лепонекс. Имеет структурное сходство с ТЦА, частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами, при этом один из метаболитов КЗП является бензодиазепином. В основном КЗП применяется при фармакорезистентной шизофрении (ФРШ), являясь в этом случае наиболее эффективным среди прочих ААП [1]. В диапазоне 300–600 мг/сут применяется при галлюцинаторно-бредовых, кататоно-гебефренных, кататоно-галлюцинаторных состояниях и состояниях психомоторного возбуждения при маниакальном синдроме [2,3]. Как самостоятельный препарат применяется при депрессиях, протекающих с деперсонализационным синдромом, тревогой, ажитацией или сопровождающихся психозом (150–200 мг/сут) [4]. В малых (12,5–50 мг/сут) дозах применяется «off-label» как снотворное, седативное и противотревожное средство.

Исторически КЗП является первым ААП, обладая всеми отличительными чертами данной группы: у КЗП меньшая вероятность развития экстрапирамидных расстройств, незначительное влияние на секрецию пролактина и лучшая переносимость по сравнению с другими АП. Впервые КЗП был синтезирован в 1959г. компанией WanderLaboratories, однако на рынке появился только в первой половине 1970-х гг. Спустя 5 лет был изъят из оборота в США и других странах после сообщения о 8 фатальных случаях КЗП-индуцированного агранулоцитоза [5]. В 1990-х гг. препарат снова появился на рынке, после того как была доказана его высокая эффективность при ФРШ [6].

КЗП не является средством первой линии. Частота назначения резко варьирует в различных странах: наибольшие показатели встречаются в Финляндии (189,2 на 100 000 человек населения) и Новой Зеландии (116,3 на 100 000), наименьшие – в Японии (0,6 на 100 000) и США (14,0

на 100 000). На 2017г. по данным Bachmann C.J. и соавт., частота назначения КЗП имеет положительную тенденцию: зарегистрировано увеличение частоты назначения в 2,98 раза в США, в 1,08 – в Швеции, (+40,9 на 100 000) в Финляндии и в Нидерландах. Возрастной контингент в основном представлен группами пациентов от 40 до 59 лет, 80 и более. Во всех странах среди пациентов, получающих КЗП, лидируют мужчины [7]. В исследовании 2013г. сравнивалась эффективность 15 ААП в купировании и лечении симптомов шизофрении. КЗП занял первое место и продемонстрировал высокую эффективность: КЗП на 25% эффективнее, чем амисульпирид (2-й), на 33% эффективнее, чем оланзапин (3-й), и в два раза эффективнее, чем галоперидол, кветиапин и арипипразол [8].

Несмотря на лидирующие показатели эффективности при ФРШ и других психических расстройствах, резистентных к терапии, в целом монотерапию КЗП получает менее 1% пациентов с шизофренией. Столь малаядоля пациентов объясняется риском развития смертельно опасныхНР при эмпирическом подборе как самого препарата, так и его оптимальной дозировки. Среди НР встречаются: метаболический синдром, сахарный диабет, судороги и наиболее тяжелые – агранулоцитоз, миокардит и непроходимость кишечника (вплоть до летального исхода) [9, 10, 11].

Механизм действия

КЗП оказывает антипсихотическое действие в основном за счет связывания с несколькими подтипами серотониновых рецепторов, хотя фактический механизм действия КЗП еще не выяснен [12]. КЗП обладает высокой аффинностью к рецептору серотонина подтипа 2А (5-НТ2А), значительно ингибирует подтип кортикального рецептора 5-НТ2А [13]. Кроме того, ряд исследований показал, что системное введение КЗП пациентам с шизофренией приводит к насыщению 84–90% 5-НТ2 кортикальных рецепторов [14]. Последние обуславливают антидепрессивное, анксиолитическое и растормаживающее действие.

КЗП имеет относительно низкую аффинность к D2- и D3-рецепторам, однако их участие в антипсихотическом эффекте до сих пор неоднозначно: при отмене КЗП замечено повышение плотности постсинаптических D_3-рецепторов, сконцентрированных в вентральном стриатуме [15]. И напротив, плотность D_3-рецепторов была снижена у тех пациентов, которые продолжали прием препарата [16]. Показано непосредственное воздействие КЗП на рецепторы $GABA_{(B)}$ [17]. Являясь агонистом $GABA_B$-рецепторов и положительным аллостерическим модулятором, КЗП уменьшает выраженность двигательных нарушений [18].КЗП способствует высвобождению глутамата и D-серина из астроцитов, являясь агонистом глицинового сайта связывания NMDA-рецепторов [19], снижает экспрессию астроцитарных переносчиков глутамата и предотвращает нарушения в экспрессии одноименного рецептора, спровоцированные его антагонистами [20, 21].

Лекарственные формы

КЗП – липофильное трициклическое вещество, слабо растворимое в воде. Наиболее распространены пероральные формы: таблетки и гранулы для приготовления суспензии, по 500 и 1000 мг соответственно (Китай, Дания, Ирландия, Нидерланды, Новая Зеландия, Великобритания и США). Доступна также ородисперсная таблетированная форма (США и Китай). Инъекционная форма доступна только в Нидерландах в качестве нелицензированного ЛС (125 мг/ 5 мл) [22]. В РФ КЗП представлен только в таблетированной форме по 25 и 100 мг.

Фармакокинетика

После перорального приема КЗП быстро [23] и практически полностью [24] всасывается, однако из-за эффекта первого прохождениябиодоступность не превышает 60–70%. Максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 1,5–2,5 ч вне зависимости от приема пищи после однократного (25 или 100 мг) или многократного (100 мг два раза в день) приема КЗП в виде обычных таблеток [25]. C_{max} для суспензии варьирует от 1,5 до 3,5ч, C_{max} для ородисперсных таблеток — от 1 до 6 ч (в среднем 2,2ч). Период полувыведения $T_{1/2}$ может варьировать от 6 до 24ч [26].

В гепатоцитах КЗП подвергается процессам деметилирования, бета-окисления и конъюгации. В ходе исследования *invitro* была выявлена первостепенная значимость изофермента 1А2 (CYP1A2) цитохрома Р450 печени в метаболизме КЗП [27, 28]. Изоферменты CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A3/4 также участвуют в метаболизме [28]. Основной метаболит КЗП – норКЗП (N-дезметилКЗП) обладает схожей фармакологической активностью. Показана роль УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1-4 (*UGT1A4*) в конъюгации препарата [29]. КЗП является субстратом для Р-гликопротеина: данный белок обеспечивает АТФ-зависимый транспорт КЗП через цитоплазматическую мембрану [30].

После однократного приема эффект появляется спустя 15 минут (неспецифическая седация), достигая клинически значимого через 1-6 ч. Антипсихотическая активность появляется в промежутке от одной недели до нескольких ме-

сяцев. Сообщается, что продолжительность действия колеблется от 4 до 12 ч [26]. Корреляции между достижением устойчивой концентрации в ПК и терапевтической эффективностью не установлено. Все вышеперечисленные числовые диапазоны условны и могут значительно варьировать в зависимости от фармакогенетического профиля пациента [39].

Фармакогенетика

Терапия КЗП, согласно клиническим данным, оказывается неэффективный в 30 и более случаев из 100 [31]. Недавнее многоцентровое исследование показало, что более 70% пациентов с шизофренией хотели бы прекратить прием ААП в связи с непереносимостью последних [32, 33]. Принципиально можно выделить следующие факторы, влияющие на эффективность и безопасность применения КЗП:

1) постоянная и предсказуемая концентрация КЗП и его активных метаболитов в ПК;

2) адекватная плотность белков-мишеней, а также конфигурация их сайта связывания КЗП.

Практически значимую оценку можно получить только при совокупной оценке обоих факторов.Риск развития большинства НР генетически детерминирован и может быть качественно и/или количественно оценен благодаря носительству специфических маркеров - ОНВ.

1. **Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КЗП**: гены изоформцитохрома Р450 печени (*1A2, 2D6, 2C19, 3A43*), белков-переносчиков (*ABCB1, ABCC1, ABCG2*) и УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1-4 (*UGT1A4*), миелопероксидазы (*MPO*).

2. **Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КЗП**: гены изоформдофаминового рецептора (*DRD1-5*), переносчика дофамина (*SCL6A3*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), изоформ рецептора серотонина *HTR (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4,6)*, рецептора адреналина (*ADRA2A, ADRB3*) и других (нейрексина-1, интер-альфа-тирозин ингибитора, каннабиноидный рецептора, фосфатидилинозитол-5-фосфат 4-киназы, фактора некроза опухоли, G-белока, киназагликогенсинтазы 3).

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КЗП

Частой клинической ситуацией является либо слишком низкая, либо чрезмерно высокая концентрация КЗП и его активных метаболитов в ПК, несмотря на адекватную дозировку [34]. Данный факт может свидетельствовать о наличии терапевтического окна для КЗП.Исходя из особенности фармакокинетики КЗП, влияние могут оказывать носительство полиморфных вариантов следующих генов, представленных в таблице 1.

Таблица 1

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КЗП

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP1A2	*CYP1A2*	rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A	Нет ассоциации	35, 36, 37, 38
			Носительство генотипа ААассоциировано с низкой эффективностью терапии	39
			Носительство генотипаповышает риск развития судорог	40
			Носительство генотипа АА ассоциировано с высокой эффективностью терапии	41, 42
			Носительство аллели А ассоциировано с низкой эффективностью терапии	43
		rs2069521 NG_061543.1:g.2782G>A	Нет ассоциации	44
		rs2069522 NG_061543.1:g.3048T>C	Нет ассоциации	44
		rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A rs2069514 NG_061543.1:g.2035G>A	Носительство гаплотипа СА ассоциировано с высоким риском развития НР (лимфоцитопении)	45
		rs2069514 NG_061543.1:g.2035G>A	Носительство аллели А ассоциировано с высокой эффективностью терапии	46
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G	Нет ассоциации	47

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP2C19	*CYP2C19*	rs4244285 NG_008384.3:g.24179G>A	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии	37
		rs12248560 NG_008384.3:g.4220C>T	Носительство генотипаассоциировано с высокой эффективностью терапии **	48
Фермент CYP3A43	*CYP3A43*	rs680055 NG_007935.1:g.36970C>G	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	49
		rs472660 NG_007935.1:g.39472G>A	Нет ассоциации	49
ABCB1-переносчик	*ABCB1*	rs10248420 NG_007935.1:g.39472G>A	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии	44
		rs7787082 NG_011513.1:g.190514C>G	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии	44
		rs1045642 NG_061543.1:g.5732C>T	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	37
			Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	50
			Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском развития НР(агранулоцитоза)	51
		rs2032582 NG_011513.1:g.186947T>G	Носительство генотипа GG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	50
ABCB1, ABCC1	*ABCB1, ABCC1*	rs1045642 NG_011513.1:g.208920T>C rs212090 NG_028268.2:g.197571T>A	Носительство гаплотипа T/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии	52
ABCG2	*ABCG2*	rs2231142 NG_032067.2:g.105152C>A	НосительствоаллелиA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	53
УДФ-глюкуронилтрансфераза	*UGT1A4*	rs2011425 NG_002601.2:g.134219T>G	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии	54
Миелопероксидаза	*MPO*	rs2333227 NG_009629.1:g.4535G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высоким риском развития (агранулоцитоза)	55

* - Ввиду повышенной склонности к индукции фермента табакокурением.
**- Снижает риск возникновения сахарного диабета, повышает уровень норКЗП в ПК.

Ген *CYP1A2* Наиболее изучена роль носительства следующих полиморфных вариантов: rs762551, rs2069521, rs2069522, rs2069514 (табл. 1). Рядом авторов показана ассоциация носительства гомозиготного генотипа AA (rs762551) со снижением уровня КЗП в ПК, а следовательно, и с возможным снижением терапевтического ответа при лечении шизофрении [41,42]. Этим результатам соответствует исследование ассоциации носительства аллели A этого же SNV (rs762551) со снижением эффективности КЗП [43]. Однако в одном из исследований [39] рассматриваемой ассоциации не выявлено, при этом носительство генотипа AA коррелировало только с повышенной склонностью к индукции фермента у зависимых от никотина. По результатам других исследований носительство ОНВ rs762551 не влияет на уровень КЗП в ПК и ответ на терапию этим ЛС [35, 36, 37, 38]. Схожие результаты были получены и для других ОНВ (rs2069521 и rs2069522), ассоциация носительства которых с терапевтическим ответом на КЗП была статистически незначимой [44]. Носительство аллели A ОНВ rs2069514 была ассоциирована с повышенной концентрацией КЗП в ПК [46].

Ген *CYP2D6* Доказана ограниченная роль фермента в метаболизме КЗП [27]. В результате исследования [47] ассоциации носительства rs1135824 с ответом на терапию КЗП не найдено (табл. 1).

Ген *CYP2C19* Выявлена ассоциация носительства с эффективностью терапии КЗП следующих ОНВ: rs4244285 и rs12248560 (табл. 2). У носителей гомозиготного генотипа AA по минорной аллели rs4244285 (характеризуемые как MM) регистрируется высокая эффективность терапии препаратом, а также высокая частота развития НР [37]. У пациентов, являющихся гомозиготными носителями минорной аллели T (генотип TT) rs12248560, регистрируетсяболее выраженный терапевтический ответ на КЗП.В этом случае риск КЗП-индуцированных НР при длительном приеме препарата тоже возрастает [48]. Кроме того, в данной группе установлен меньший риск

развития сахарного диабета при приеме препарата, а также повышенные уровни норКЗП в ПК.

Ген *CYP3A43* Данные об ассоциации носительства ОНВ гена этого фермента с ответом на антипсихотик оланзапин [56] послужили поводом для его изучения в контексте эффективности КЗП.Показана ассоциация носительства ОНВ rs680055 (1018C>G) с эффективностью терапии КЗП (табл. 2): гомозиготные и гетерозиготные носители минорной аллели G склонны к более выраженному ответу на терапию препаратом. Для носительстваОНВ rs472660 значимых ассоциаций не зарегистрировано [49].

Ген *ABCB1*В настоящее время изучена роль в развитии терапевтического ответа на КЗП носительства следующих ОНВ: rs10248420, rs7787082, rs1045642, rs2032582 (табл. 1). Носительство минорной аллели A (rs10248420) и минорной аллели G (rs7787082) ассоциировано со снижением эффективности препарата [44]. Для ОНВ rs1045642 была выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа TT по мажорной аллели с повышенной в 1,6 раза концентрацией КЗП в ПК [37]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором была показана ассоциация носительства гомозиготного генотипа CC по минорной аллели с резистентностью к терапии препаратом среди носителей того же ОНВ за счет снижения концентрации КЗП в плазме. Также выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа GG по минорной аллели rs2032582 со снижением концентрации КЗП в ПК и снижением терапевтического ответа [50].

Ген *ABCC1*Для SNV rs212090 гена *ABCC1* было выявлено ген-генное (межгенное) взаимодействие с геном *ABCB1* (табл. 1). Так, носительство гаплотипа T/T (ОНВ rs1045642 и rs212090 генов *ABCB1* и *ABCC1* соответственно) ассоциировано с повышенной концентрацией КЗП в ПК, повышением эффективности терапии, а также с риском КЗП-индуцированных НР [52].

Ген *ABCG2* Среди изученных ранее ОНВ гена *ABCG2* наибольший интерес для исследователей в связи с изменением эффективности КЗП представляет ОНВ rs2231142 (421 C>A) (табл. 1): гомозиготным и гетерозиготным носителям минорной аллели A требовались более высокие дозировки препарата для достижения терапевтического ответа [53].

Ген *UGT1A4* УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1 A4 – фермент, обеспечивающий глюкуронизацию КЗП и превращение его в водорастворимый продукт для последующей элиминации. Изучено влияние носительства ОНВ rs2011425 (60+25097 T>G) на эффективность терапии КЗП (табл. 2): носительство аллели G ассоциировано с повышением скорости метаболизма препарата, что приводит к снижению ответа на терапию КЗП [54].

Таблица 2
Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КЗП

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Серотониновый рецептор 5-H_{T1}A	HTR1A	rs6295 -1019 G>A	Носительство аллелиGG ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	57
		rs878567 *287 T>G	Носительство аллелиTT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	58
Серотониновый рецептор 5-HT_{2A}	HTR2A	rs6314 1102 C>T	Носительство аллелиT ассоциировано с низкой эффективностью терапии	59-61
			Носительство аллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	62
		rs6313 160+869 C>T	Носительство аллелиC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	63
			Носительство генотипаTT ассоциировано с низким риском возникновения ПД	64
			Носительство генотипаTT ассоциировано с высоким риском возникновения острого инфаркта миокарда	65
			Нет ассоциации	61, 66
		rs6313 (160+869 C>T), rs6311 (-510 G>A)	Нет ассоциации	61
		rs6311 -510 G>A	Носительство аллелиG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	62

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Серотониновый рецептор 5-H_{T2}C	HTR2C	rs3813929 -759 C>T	НосительствоаллелиТ ассоциировано с низкой эффективностью терапии[1, 2]	67
			НосительствоаллелиТ ассоциировано с низким риском возникновенияАИНВ	68
		rs6318 68 G>T	Нет ассоциации	69, 70
		rs1414334 -3008C>G	НосительствоаллелиС ассоциировано с высоким риском возникновения метаболического синдрома	71
		rs498207 -1157G>A;	НосительствоаллелиА ассоциировано с низким риском возникновения АИНВ	72
		rs498177	НосительствоаллелиС ассоциировано с высоким риском возникновения метаболического синдрома у женщин	73
		(-1365T>G) rs521018; rs498177	НосительствогенотипаА-С ассоциировано с низким риском возникновения метаболического синдрома у женщин	73
		(-759C>T) rs3813929; (-697C>G) rs518147; rs6318	НосительствогенотипаС-G-G ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	74
Серотониновый рецептор 5-HT_3	HTR3A	rs1062613 -24 T>C	НосительствогенотипаТТ ассоциировано с низкой эффективностью терапии	75
			Нет ассоциации	76
			НосительствоаллелиТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	77
		rs2276302 282+141 G>A	НосительствоаллелиG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	77
	HTR3B	rs1176744	НосительствоаллелиG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	58
Серотониновый рецептор 5-HT_4	HTR4	rs2278392 353+6 G>A	Нет ассоциации	75
		rs3734119 508-36 T>C	Нет ассоциации	75
Серотониновый рецептор 5-HT_6	HTR6	rs1805054 267 C>T	НосительствоаллелиТассоциировано с высокой эффективностью терапии	78
			Нет ассоциации	79
Рецептор $ADRA_{2A}$	ADRA2A	rs1800544 -1252 G>C	Нет ассоциации	80
			НосительствогенотипаGG ассоциировано с высоким риском возникновениясиалореи	81
			НосительствогенотипаGG ассоциированоассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	82
			НосительствоаллелиС ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	83
Рецептор $ADRA_{1A}$	ADRA1A	rs1048101 1039 T>C	Нет ассоциации	80
			НосительствоаллелиС ассоциировано с высоким риском возникновения метаболического синдрома	84
Рецептор гистамина HRH1	HRH1	rs1552498 +51379G>A	НосительствоаллелиА ассоциировано с высоким риском возникновенияседации	85
		rs17034063 +27237C>T	НосительствоаллелиС ассоциировано с высоким риском возникновения	85
Нейрексин NRXN1	NRXN1	rs12467557 772+12370 T>C	НосительствоаллелиТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	86, 87
			НосительствоаллелиС ассоциировано с низкой эффективностью терапии	88
		rs10490162 772+6983 A>G	НосительствоаллелиА ассоциировано с высокой эффективностью терапии	86
		rs1045881	НосительствогенотипаТТ ассоциировано с низкой эффективностью терапии	88

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Ингибитор интер-альфа-трипсина	ITIH3	rs2535629 789+112 G>A	НосительствоаллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии[6]	89
NADH-убихино-ноксидоредуктаза	NDUFS1	rs6435326 +650 T>A	Носительство генотипаTT снижает риск набора веса	90
		(+650T>A) rs6435326; rs1053517; rs1801318	Носительство гаплотипаT-C-G ассоциировано с низком риском возникновения АИНВ	90
PPARG-белок	PPARG	rs1801282 -28078 C>G	Нет ассоциации с АИНВ	91
Каннабиноидный рецептор-1 CNR1	CNR1	rs1049353 1260 G>A	НосительствоаллелиG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	92
		rs806378	НосительствоаллелиT ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	93
Нейротрофический фактор мозга BDNF	BDNF	rs6265 196 G>A	НосительствоаллелиA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	94
			НосительствоаллелиG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	95
			Нет ассоциации	96
			Носительство генотипаAA ассоциировано с высоким риском возникновения метаболического синдрома у мужчин	97
			Нет ассоциации с набором веса	98
		rs11030104 25-4385 T>C	НосительствоаллелиC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	94
			НосительствоаллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	95
			Носительство генотипаTT ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	98
		rs1519480	НосительствоаллелиA ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	95
		rs10501087	НосительствоаллелиC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	94
		rs7934165 (-22+9910 C>T), rs11030104 (25-4385 T>C)	Носительство гаплотипа C/C ассоциировано с низкой эффективностью терапии	95
			Носительство гаплотипа T/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии[6]	95
		rs11030104 (25-4385 T>C), rs6265 (196 G>A)	Носительство гаплотипа C/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии	95
		rs6265 (196 G>A), rs1519480	Носительство гаплотипа A/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии	95
			Носительство гаплотипаG-A ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	95
PIP-киназа	PIP4K3A	rs1409396 492+1526 C>T	НосительствоаллелиT ассоциировано с низкой эффективностью терапии	99
		rs746203 (1036+192 G>A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052, rs1409396 (492+1526 C>T)	Носительство гаплотипа A/T/T/G/C/ Tассоциировано с низкой эффективностью терапии	99
Факор некроза опухоли альфа TNF-	TNFA	rs1800629 -488 G>A	Нет ассоциации	100
			НосительствоаллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии	101
			Носительство генотипаGG ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ при длительной терапии	102

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 GNB3	GNB3	rs5443 825 C>T	Носительство генотипаCC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	103
			Носительство аллелиT ассоциировано с низкой эффективностью терапии[7]	104
			Носительство генотипаTT ассоциировано с высоким риском возникновения АИНВ	105
		rs7624540 814-13592 G>T	Нет ассоциации[8]	106
Гликогенсинтазакиназа 3 бета GSK3B	GSK3B	rs4072520 478-372 G>T	Нет ассоциации[8]	106
		rs6779828 88+37047 G>A	Нет ассоциации[8]	106
Дофаминовый рецептор D_1 DRD1	DRD1	rs4532 -48 G>A	Носительство генотипаAA ассоциировано с высокой эффективностью терапии	107
			Носительство генотипаGA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	107
			Нет ассоциации	108, 109
			Носительство аллелиG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	110
		rs265976	Носительство генотипаAC ассоциировано с низкой эффективностью терапии[1]	108
		rs265981(-684 T>C), rs4532 (-48 G>A), rs686	Носительство гаплотипа T/G/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	108
			Носительство гаплотипа T/G/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	108
Дофаминовый рецептор D_2 DRD2	DRD2	rs1800497	Носительство аллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111
			Нет ассоциации	112
			Носительство аллелиT ассоциировано с высоким риском развития гиперпролактинемии	113
		rs1125394 -31-1781 A>G	Носительство аллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111, 112
		rs1079597	Носительство аллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111, 112
		rs1799978 -585 A>G	Нет ассоциации	111
		rs6275	Носительство аллелиT ассоциировано с низким риском развития АИНВ	114
		rs4436578	Носительство аллелиC ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	115
		rs1079597, rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C)	Носительство гаплотипа T/C/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2]	111
			Носительство гаплотипа T/C/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1, 3]	112
		rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C), rs6277 (870 C>T)	Носительство гаплотипа C/C/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2]	111
			Носительство гаплотипа C/T/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1, 3]	112
		rs4648317 (-32+14266 C>T), rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597	Носительство гаплотипа C/A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111, 112
		rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597, rs1800498 (286-2730 C>T)	Носительство гаплотипа A/T/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111, 112
		rs2242592, rs2242593, rs1800497	Носительство гаплотипа T/A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	111
		rs2514218	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	116

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Дофаминовый рецептор D_3 DRD3	DRD3	rs6280 25 G>A	Носительство аллелиA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	117-119
			Нет ассоциации	120-123
			Носительство аллелиT ассоциировано с низким риском развития гипергликемии	124
		rs2134655 723+146 G>A	Носительство аллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2, 3]	121
			Носительство аллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2, 3]	121
		rs1394016 -156+8231 C>T	Носительство аллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1, 4]	121
		rs2399504	Носительство генотипаGG ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
		rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T), rs2134655 (723+146 G>A)	Носительство гаплотипа A/C/G ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	121
		rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T)	Носительство гаплотипа A/C ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	121
			Носительство гаплотипа A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2, 4]	121
		rs1394016 (-156+8231 C>T), rs6280 (25 G>A), rs167770 (271-848 C>T)	Носительство гаплотипа C/G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2, 4]	121
		rs167770 (271-848 C>T), rs2134655 (723+146 G>A)	Носительство гаплотипа C/G ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2, 4]	121
		rs905568, rs2399504, rs7611535	Носительство гаплотипа C/A/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	121
		rs905568, rs2399504	Носительство гаплотипа C/A ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	121
		rs7611535, rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T)	Носительство гаплотипа G/G/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии[2]	121
			Носительство гаплотипа G/G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
			Носительство гаплотипа A/A/C – понижает[1]	121
		rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T)	Носительство гаплотипа A/T ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
			Носительство гаплотипа G/C ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
		rs6762200 (-669 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T), rs6280 (25 G>A)	Носительство гаплотипа A/T/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
			Носительство гаплотипап G/C/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
			Носительство гаплотипа G/T/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1, 3]	121
		rs2399504, rs7611535	Носительство гаплотипа G/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
		rs7611535, rs6762200 (-669 G>A)	Носительство гаплотипа A/A ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	121
Дофаминовый рецептор D_4 DRD4	DRD4	rs3758653 -906 T>C	Нет ассоциации	125
		rs11246226 *588 A>C	Нет ассоциации	125
		rs936465	Нет ассоциации	125
		rs11246226 (*588 A>C), rs936465	Носительство гаплотипа A/C ассоциировано с низкой эффективностью терапии[1, 3]	125

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Дофаминовый рецептор D_5 DRD5	DRD5	rs10001006	Нет ассоциации	125
		rs1967551 *47 T>C	Нет ассоциации	125
		rs6283 978 C>T	Нет ассоциации	125
		rs10033951	Нет ассоциации	125
		rs10033951, rs10001006	Носительство гаплотипа T/Gассоциировано с высокой эффективностью терапии[2, 4]	125
Ионотропный рецептор к глутаматуNMDA-рецептор	GRIN2B	*409T>G; rs890	НосительствоаллелиT ассоциировано с высоким риском развития КЗП-индуцированногообсессивно-компульсивного расстройства	126
	GRIN2B-SLC1A1	(*409T>G) rs890; rs2228622	НосительствогаплотипаTT-AA ассоциировано с высоким риском развития КЗП-индуцированногообсессивно-компульсивного расстройства	126
GABA- рецептор	GABRA2	rs279858	НосительствогенотипаTT ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	127
Рецептор меланокортина-4	MC4R	-896C>T; rs8087522	НосительствоаллелиA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ[4]	128
Катехол-О-метилтранс-фераза COMT	COMT	rs4680 322 G>A	НосительствоаллелиA ассоциировано с высокой эффективностью терапии	129
			НосительствогенотипаGG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	130
			НосительствоаллелиA ассоциировано с высоким риском развития гипертриглицеридемии у женщин	131
			НосительствогенотипаAA ассоциировано с низким риском развитиякардиоваскулярных нарушений	132
			НосительствоаллелиG ассоциировано с высоким риском развития метаболического синдрома	133
Глутаматный транспортер SLC1A1	SLC1A1	rs2228622	НосительствоаллелиA ассоциировано с высоким риском развития КЗП-индуцированногообсессивно-компульсивного расстройства	126
		rs2228622; (-316C>G) rs3780413; (+92T>G) rs3780412	НосительствогаплотипаA-C-G ассоциированос высоким риском возникновения КЗП-индуцированныхобсессивно-компульсивных расстройств	134
Танспортер дофамина SLC6A3	SLC6A3	rs2652511 -972 T>C	Нет ассоциации	135
		rs2975226 -199 T>A	НосительствоаллелиT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	135
		rs2963238 -46+1036 A>C	Нет ассоциации	135
		rs27072 *328 G>A	Нет ассоциации	135
C3-реактивный белок	C3	rs2277984 -4G>A	НосительствоаллелиG ассоциировано с высоким риском развития метаболического синдрома	136
Анид-гидроксилаза FAAH	FAAH	rs324420	НосительствоаллелиA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	137

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Метилентетрагидро-фолатредуктаза MTHFR	MTHFR	rs1801133	Носительство генотипаCC ассоциировано с низким риском развития кардиоваскулярных нарушений	138
			Носительство аллелиT ассоциировано с высоким риском развития метаболического синдрома	138,139
			Носительство генотипаTT ассоциировано с повышением резистентности к инсулину	140
			Нет ассоциации с развитием метаболического синдрома	140
		rs1801131	Носительство генотипаCC ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	141
			Нет ассоциации	140
		rs1801133; rs1801131	Носительство гаплотипаC-C ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	141
Антиген главного комплекса гисто-совместимости HLA-DQ	HLA-DQB1	-62G>C; rs113332494	Носительство аллелиG ассоциировано с высоким риском развития НР (агранулоцитоза)	142, 143
Лептин LEP	LEP	rs7799039	Носительство генотипаGA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ у мужчин	144.
			Носительство генотипаAA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	145
			Носительство аллелиG ассоциировано с высоким риском развития метаболического синдрома	146.
			Нет ассоциации с АИНВ	147, 148
		rs7799039; (-604G>A) rs10954173; (-152G>A) rs3828942	Носительство гаплотипаG-G-G ассоциировано с высоким риском развития АИНВ	149
Лептиновый рецептор LEPR	LEPR	rs1137101	Носительство аллелиG ассоциировано с высоким риском развития АИНВ у женщин	148, 150

[1] – По шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)
[2] – В основном у мужчин
[3] – Показана ассоциация только в афроамериканской группе
[4] – Показана ассоциация только в европеоидной группе
[5] – Пошкале BPOS, составляющейшкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
[6] – Пошкале BNEG, составляющейшкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
[7] – Повышает риск возникновения припадков
[8] – Доказана ассоциация носительства ОНВ с шизофренией.

2. Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КЗП

Ген *HTR1A* КЗП является парциальным агонистом 5-НТ1_A-рецепторов [57].Среди полиморфных вариантов этого гена наиболее изученными в отношении клинической эффективности КЗП при шизофрении являются следующие: rs6295 (-1019 G>C), rs878567 (*287 T>G) (табл. 2). Так, у носителей гомозиготного генотипа GG rs6295 был выявлен более высокий уровень редукции негативных симптомов шизофрении по шкале PANSS во время терапии КЗП [57]. В другом исследовании выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа TT rs878567 с высокой эффективностью терапии КЗП [58].

Ген *HTR2A* КЗП является обратным агонистом 5-НТ2А-рецепторов, что отчасти опосредует его антипсихотическую и антидепрессивную активность, а также седативное и анксиолитическое действие [59].Влияние носительства ОНВ этого гена на эффективность КЗП достаточно хорошо освещено в научных работах последнего десятилетия, но их результаты противоречивы. Наиболее интересными можно назвать следующие ОНВ: rs6314 (1102 C>T), rs6313 (160+869 C>T), rs6311 (-510 G>A) (табл. 2). Рядом авторов показана ассоциация носительства минорной аллели T rs6314 со снижением ответа на терапию КЗП [59–61], но в одной работе эта ассоциация оказалась незначительной после статистической обработки [62]. В ранее проведенном метаанализе ассоциативных генетических исследований ОНВ гена *HTR2A* было показано снижение эффективности препарата у носителей аллели C rs6313 [60],

однако в других исследованиях эта ассоциация не подтвердилась [61, 66]. У носителей аллели G rs6311 отмечается снижение терапевтического ответа на КЗП и повышен риск ФРШ [62].

Ген *HTR2C* КЗП является обратным агонистом данного подтипа рецепторов [67]. Рецептор кодируется геном *HTR2C*, расположенным на половой хромосоме Xq23. Такое расположение обусловливает различия в эффекте носительства ОНВ у мужчин и женщин. В отношении носительства ОНВ гена *HTR2C* (табл. 2) была выявлена ассоциация с ответом на терапию КЗП для rs3813929 (-759 C>T). Носители Т аллели отличались сниженным уровнем редукции негативных и общих симптомов шизофрении по шкале PANSS [67]. Для носительства ОНВ rs6318 (68 G>T) ассоциации с эффективностью препарата не обнаружено [69, 70].

Ген *HTR3* Исследована роль носительства ОНВ 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B} в развитии ответа на терапию КЗП (табл. 2). Результаты ассоциативных генетических исследований ОНВ rs1062613 (-24 T>C) гена *HTR3A* неоднозначны. В одной из работ была отмечена необходимость значительно более высоких суточных дозировок КЗП для носителей гомозиготного генотипа ТТ [75]. Однако другое исследование выявило ассоциацию носительства аллели Т с повышенным ответом на терапию [77]. Еще одна работа не показала ассоциации носительства этого ОНВ с эффективностью КЗП при шизофрении [76]. Такие кардинальные различия в результатах могут быть обусловлены популяционными различиями в исследуемых группах (первая работа была проведена в японской популяции). Для ОНВ rs2276302 (282+141 G>A) показана ассоциация носительства мажорной аллели G с повышением ответа на терапию КЗП [77], однако автор заявляет о значимости фармакогенетических особенностей только в комбинации с клиническими предикторами. Субъединица 5-HT_{3B} кодируется геном *HTR3B*, расположенным в хромосоме 11q23.2. Выявлена ассоциация носительства мажорной аллели G rs1176744 со снижением ответа на терапию КЗП [58].

Ген *HTR4* Интерес для исследователей представляли следующие ОНВ гена серотонинового 5-HT_4-рецептора: rs2278392 (353+6 G>A), rs3734119 (508-36 T>C) (табл. 2). Однако ассоциации носительства данных ОНВ с эффективностью КЗП при лечении пациентов с шизофренией не обнаружено [75].

Ген *HTR6* КЗП является антагонистом 5-НТ6-рецепторов [78]. В настоящее время проведено исследование влияния носительства ОНВ rs1805054 (267 C>T) у пациентов с шизофренией на эффективность терапии КЗП (табл. 2). Однако результаты разнились в зависимости от популяции. В китайской популяции была обнаружена ассоциация носительства аллели Т с лучшим ответом на терапию препаратом [78]. В европеоидной группе пациентов ассоциации с развитием терапевтического эффекта КЗП выявить не удалось [79].

Гены адренорецепторов В аспекте прогнозирования эффективности КЗП при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования носительства ОНВ генов, кодирующих рецепторы адренергической системы (табл. 2). В настоящее время не найдено ассоциации носительства ОНВ rs1800544 (-1252 G>C) гена *ADRA2A* и rs1048101 (1039 T>C) гена *ADRB3* с изменением уровня КЗП в крови и его эффективностью у пациентов, страдающих шизофренией [80].

Ген *NRXN1* Нейрексин-1 – представитель нейрексинов, мембранных белков в ЦНС, играющих роль пресинаптических молекул клеточной адгезии, регулирующих активность нейронной сети и нейротрансмиссии. Ранее было показано, что носительство полиморфных вариантов гена *NRXN1* могут играть роль в развитии различных психических расстройств, включая шизофрению [86, 152]. Также проведены исследования ассоциации носительства ОНВ этого гена с эффективностью КЗП и риском развития ФРШ: rs12467557 (772+12370 T>C), rs10490162 (772+6983 A>G), rs1045881 (табл. 2). Результаты исследований носительства ОНВ rs12467557 согласуются друг с другом: выявлена ассоциация носительства мажорной аллели Т с повышенной эффективностью КЗП [86, 87], а минорной аллели С - с низкой эффективностью и риском развития ФРШ [88]. Носители аллели А rs10490162 имеют лучший клинический ответ на терапию КЗП [86]. Была показана ассоциация носительства гомозиготного генотипа ТТ rs1045881) со снижением ответа на данный препарат [88].

Ген *ITIH* Интер-α-трипсин-ингибитор – плазменный белок, ингибитор протеаз. Состоит из трех тяжелых цепей, выбранных из групп ITIH1, ITIH2, ITIH3 и ITIH4, а также из одной легкой цепи, выбранной из групп AMBP и SPINT2. GWAS обнаружило связь кластера генов *NEK4-ITIH1-ITIH3-ITIH4* с риском возникновения психических расстройств шизофренического спектра. Позже была выявлена ассоциация носительства ОНВ с эффективностью КЗП гена тяжелой цепи 3 интер-α-трипсин-ингибитора – ITIH3, расположенного на хромосоме 3p21.1. Для носителей минорной аллели А rs2535629 (789+112 G>A) (табл. 2) этого гена характерно более значимая редукция негативных симптомов шизофрении при терапии КЗП [89].

Ген *CNR1* Ранний дебют шизофрении, плохой прогноз и ответ на терапию АП среди людей, употребляющих каннабис, послужили поводом для исследования каннабиноидной системы на предмет ассоциации носительства тех или иных ОНВгена каннабиноидного рецептора 1 типа с эффективностью КЗП.У носителей аллели G rs1049353 (1260 G>A) (табл. 2) этого гена была выявленанизкая эффективность терапии КЗП и риском развития ФРШ [92].

Ген *BDNF* Нейротрофический фактор мозга – представитель нейротрофинов, веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов. Есть сведения, что нейротрофический фактор мозга может играть роль в патогенезе шизофрении [94].Наиболее интересны ассоциативные исследования носительства следующих ОНВ этого гена с эффективностью терапии КЗП: rs6265 (196 G>A), rs11030104 (25-4385 T>C), rs10501087, rs7934165 (-22+9910 C>T), rs1519480 (табл. 2). Выявленные тенденции не противоречат друг другу. Так, у больных шизофренией, носителей минорной аллели A rs6265, отмечается снижение ответа на терапию КЗП [94], а у носителей мажорной аллели G, наоборот, регистрируется высокая эффективность препарата [95]. Лишь в одном исследовании не выявлено ассоциации носительства данного варианта с развитием клинического эффекта на препарат [96]. Кроме того, показана ассоциация носительства минорной аллели C rs11030104 со сниженным ответом [94], а мажорной аллели T, наоборот, с повышенным ответом на лечение препаратом [95]. Носители минорной аллели C rs10501087 склонны к повышенной резистентности к терапии КЗП [94]. Также найдены ассоциациигаплотипов: носительство гаплотипа C/C (ОНВ rs7934165 и rs11030104 соответственно) ассоциировано со снижением эффективности КЗП, а гаплотип T/T– с выраженной редукцией негативных симптомов шизофрении при терапии КЗП [95]. У носителейгаплотипов C/A (ОНВ rs11030104 и rs6265 соответственно) и A/A (ОНВ rs6265 и rs1519480 соответственно) регистрировалась низкая эффективность терапии КЗП и высокий риск развития ФРШ [95].

Ген *PIP4K2A* Фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа 2αтипа. Данная сигнальная система может участвовать в патогенезе шизофрении и в развитии ответа на АП, в том числе на КЗП [99].В аспекте прогнозирования клинической эффективности КЗП при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования носительства следующих ОНВ: rs1409396 (492+1526 C>T), rs746203 (1036+192 G>A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 (табл. 2). У носителей минорной аллели T rs1409396 выявлена ассоциация со снижением эффективности препарата [99]. Для большого числавышеперечисленныхОНВ гена PIP4K2A показаныследующие ассоциации: носителигаплотипа A/T/T/G/C/T (ОНВrs746203, rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 и rs1409396 соответственно) склонны к худшему ответу на терапию препаратом и повышению риска развития ФРШ [99].

Ген *TNF*α Дисрегуляция иммунного ответа может играть роль в этиологии шизофрении [100]. Интерес для исследований представляет носительство ОНВ rs1800629 (-488 G>A) генаTN-Fa(фактора некроза опухоли α) (табл. 2) этого гена. Выявлена ассоциация носительства минорной аллели A с высокой эффективностью терапии КЗП [101]. При этом другой группе исследователей обнаружить ассоциацию носительства данного ОНВ с эффективностью препарата не удалось [100].

Ген GNB3G-белки – это семейство белков, внутриклеточных молекулярных переключателей, участвующих в передаче сигнала от внешних стимулов внутрь клетки. Состоят из трех субъединиц: α, β, γ [103]. Существуют доказательства, чтоносительство ОНВ гена бета-3 субъединицы G-белка (GNB3), расположенного на хромосоме 12p13.31, ассоциировано с ответом на антидепрессанты [153]. В связи с этим были проведены исследования на предмет ассоциации носительства этих ОНВ с эффективностью КЗП. Интересны несколько исследований носительства ОНВ rs5443 (825 C>T) (табл. 2) этого гена, которые продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение КЗП у пациентов с шизофренией - носителей гомозиготного генотипа CC более эффективно [103], в то время как носители аллели T склонны к худшему ответу на терапию препаратом [104].

Ген GSK3B Киназагликогенсинтазы 3β – это изоформа фермента киназыгликогенсинтазы, ответственного за фосфорилирование и инактивациюгликогенсинтазы. Сведения об измененных уровнях активности данного фермента у пациентов с шизофренией послужили поводом для изучения ОНВ кодирующего его гена в связи с эффективностью КЗП [106].Данная изоформа фермента кодируется геном GSK3B, расположенным на хромосоме 3q13.33. Изучена ассоциация носительства следующих ОНВ этого генас эффективностью КЗП: rs7624540 (814-13592 G>T), rs4072520 (478-372 G>T), rs6779828 (88+37047 G>A) (табл. 2). Однако ни в одном из проведенных исследований не выявлена ассоциация носительства рассматриваемых ОНВ с ответом на терапию препаратом [106], хотя была обнаружена ассоциация носительства данных полиморфных вариантов с риском развития шизофрении.

Ген DRD1 Большинство АПИи IIгенераций, в том числе КЗП, являются антагонистами D1-рецепторов [107].Среди ОНВ этого гена наибольший интерес для исследователей представляют rs265976, rs4532 (-48 G>A), rs265981(-684 T>C) и rs686 (табл. 2). Результаты проанализированных исследований роли носительства ОНВ rs4532 оказались неоднозначны. Так, одно исследование выявило ассоциацию носительства генотипа AA с повышением эффективности КЗП, а генотипа GA – со сниженным ответом на терапию препаратом [107]. В другой работе была выявлена ассоциация носительства аллели G с резистентностью к терапии [110], что согласуется с результатами предыдущей работы. Однако в указанном метаанализе ассоциацию носительства данного ОНВ с эффективностью КЗП не выявили [108, 109]. Ассоциацииносительства других исследованных ОНВ (табл. 2) с ответом на лечение препаратом имели популяционную специфичность: результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов. Так, в афроамериканской группе была показана ассоциация носительства генотипа AC (rs265976) со снижением эффективности КЗП, а носительство гаплотипа T/G/G (rs265981, rs4532 и rs686 соответственно) - с повышением [108]. В европеоидной группе снижение ответа на терапию препаратом отмечалось у носителей гаплотипа T/G/A (rs265981, rs4532 и rs686 соответственно) [108].

Ген DRD2D2-дофаминовые рецепторы являются классической мишенью для АПИи IIгенераций, включая КЗП, играющих роль антагонистов этого подтипа рецепторов [112].Проанализированные исследования выявили ассоциацию носительства следующих ОНВ гена DRD2 с эффективностью терапии КЗП: rs1800497, rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597, rs1799978 (-585 A>G), rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C), rs6277 (870 C>T), rs4648317 (-32+14266 C>T), rs2242592, rs2242593, rs2514218 (табл. 2). Стоит отметить строгую популяционную специфичность: результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов; а также тот факт, что большинство найденных ассоциаций – это гаплотипные ассоциации. В афроамериканской группе пациентов была обнаружена ассоциация носительства аллели T (rs1800497) с повышенной эффективностью терапии КЗП [111], однако другое исследование не выявило подобных тенденций [112]. В этой же группе афроамериканских пациентов с повышением ответа на терапию препаратом оказалось ассоциировано носительство аллели A (rs1125394) и аллели T (rs1079597) [111,112], а также гаплотипа: C/A/T (rs4648317, rs1125394 и rs1079597 соответственно); A/T/C (rs1125394, rs1079597 и rs1800498 соответственно) [111, 112]; T/A/T (rs2242592, rs2242593 и rs1800497 соответственно) [111]. В этой группе у носителей гаплотипов T/C/T (rs1079597, rs1800498 и rs6275 соответственно) и C/T/C (rs1800498, rs6275 и rs6277 соответственно) наблюдалось более эффективное подавление продуктивных симптомов шизофрении по шкале BPOS (составляющая шкалы theBriefPsychiatricRatingScale (BPRS), оценивающая продуктивные симптомы) [112]. В европеоидной группе пациентов повышение эффективности КЗП регистрировалось у носителей гаплотипов T/C/C (rs1079597, rs1800498 и rs6275 соответственно) и C/C/T (rs1800498, rs6275 и rs6277 соответственно) [111]. В то же время обнаруженная ассоциация носительства аллели A (rs2514218) с повышением ответа на терапию была в отношении популяции неспецифична [116]. Носительство ОНВ гена DRD2(rs1799978) у всех исследованных групп пациентов небыло ассоциацировано с эффективностью КЗП при лечении шизофрении [111].

Ген DRD3КЗП является антагонистом D3-рецепторов [151].Изучено влияние носительства большого числа ОНВ этого гена на эффективность КЗП: rs6280 (25G>A), rs2134655 (723+146 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T), rs2399504, rs167770(271-848 C>T), rs905568, rs7611535, rs6762200 (-669 G>A) (табл. 2). Подавляющее большинство найденных ассоциаций являются гаплотипными. Стоит отметить и строгую популяционную специфичность: результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов в большинстве проанализированных нами работ. Хотя в ряде исследований показана неспецифичнось ассоциации ОНВ rs6280 с эффективностью препарата (у носителей аллели A регистрировалась низкая эффективность терапии КЗП) [117, 118, 119], в других исследованиях эту ассоциацию проследить не удалось [120, 121, 122, 123]. Представители и европеоидной, и афроамериканской групп, являющиеся носителями аллели A (rs2134655), демонстрировали лучший ответ на терапию КЗП в виде редукции продуктивных симптомов шизофрении, оцениваемый по шкале BPOS [120].

В афроамериканской группе пациентов повышение эффективности КЗП регистрировалось у носителей генотипа GG (rs2399504), а также гаплотипов: G/G/C (rs7611535, rs6762200 и rs1394016 соответственно); A/T и G/C (rs6762200 и rs1394016 соответственно); A/T/G и G/C/G (rs6762200, rs1394016 и rs6280 соответственно); G/G (rs2399504 и rs7611535 соответственно); A/A (rs7611535 и rs6762200 соответственно) [120]. У

представителей этой группы была выявлена ассоциация носительства аллели T (rs1394016) с более эффективной терапией негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG (составляющая шкалы theBriefPsychiatricRatingScale (BPRS), оценивающая негативные симптомы), а также ассоциация носительства гаплотипа G/T/G (rs6762200, rs1394016 и rs6280 соответственно) с более эффективным подавлением продуктивных симптомов шизофрении по шкале BPOS[120].

В европеоидной группе пациентов была обнаружена ассоциация носительства гаплотипов A/C/G (rs6280, rs167770 и rs2134655 соответственно), A/C (rs6280 и rs167770 соответственно), C/A/A (rs905568, rs2399504 и rs7611535 соответственно), C/A (rs905568 и rs2399504 соответственно), G/G/T (rs7611535, rs6762200 и rs1394016 соответственно) со снижением эффективности препарата [120]. Среди представителей этой группы более эффективное подавление негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG регистрировалось у носителейгаплотипа A/T (rs6280 и rs167770 соответственно) и C/G/C (rs1394016, rs6280 и rs167770 соответственно), а менее эффективное - у носителейгаплотипа C/G (rs167770 и rs2134655 соответственно) [120].

Ген DRD4КЗП является антагонистом D4-рецептора [125].В проанализированных нами работах не выявлено статистически значимой ассоциации носительства ОНВ rs3758653 (-906 T>C), rs11246226 (*588 A>C) и rs936465 гена DRD4 с изменением эффективности КЗП при шизофрении [125] (табл. 2). При этому носителейгаплотипа A/C (rs11246226 и rs936465 соответственно) регистрируется низкая эффективность терапии КЗП в отношении редукции продуктивных симптомов шизофрении, оцениваемых по шкале BPOS [125].

Ген DRD5КЗП является антагонистом D5-рецептора [125].Исследованиями не было выявлено ассоциации носительства ряда ОНВ гена DRD5 с развитием эффекта КЗП, включая: rs10001006, rs1967551 (*47 T>C), rs6283 (978 C>T), rs10033951 (табл. 2)[125]. Вместе с тем у носителей гаплотипа T/G (rs10033951 и rs10001006 соответственно) КЗП лучше подавляет негативные симптомы шизофрении, оцениваемые по шкале BNEG [125].

Ген COMT Разрушение, прежде всего дофамина, которое осуществляет катехол-О-метилтрансфераза, обусловливает значение этого фермента в развитии эффекта КЗП [129].

В контексте влияния на эффективность КЗП в настоящее время наиболее изучено носительствоОНВ гена COMT - rs4680 (322 G>A) (табл. 2). Однако результаты проанализированных работ оказались противоречивыми. Одна группа исследователей выявила ассоциацию носительства аллели A с повышением ответа на терапию препаратом [129], а другая, наоборот, выявила ассоциацию носительства гомозиготного генотипа GG с высокой эффективностью терапии КЗП [130]. Различия этих ассоциативных исследований могут быть связаны с тем, что первая группа ученых анализировала в динамике изменение только когнитивных функций у больных шизофренией, а не общее психическое состояние пациентов.

Ген SLC6A3 Снижение концентрации дофамина в синаптической щели, осуществляемое данным транспортером дофамина, обусловливает значение этого белка в развитии эффекта КЗП [135].Была изучена ассоциация эффективности КЗП при терапии шизофрении с носительством следующих ОНВ гена SLC6A3: rs2652511 (-972 T>C), rs2975226 (-199 T>A), rs2963238 (-46+1036 A>C), rs27072 (*328 G>A) (табл. 2). У пациентов с шизофренией, являющихся носителями аллели T (rs2975226), установлен лучший ответ на терапию КЗП [135].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson W.H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // American Journal of Psychiatry. 1996;153(7):951-952. doi:10.1176/ajp.153.7.951.

2. Siskind D., McCartney L., Goldschlager R., Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis // British Journal of Psychiatry. 2016; 209(5): 385-392. doi:10.1192/bjp.bp.115.177261.

3. Li X., Tang Y., Wang C., de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review // Bipolar Disord. 2014;17(3):235-247. doi:10.1111/bdi.12272.

4. Точилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 2 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2010. №(3).С. 8–10.

5. Amsler H.A., Teerenhovi L., Barth E., Harjula K., Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic// Acta Psychiatr Scand. 1977;56(4):241–8.

6. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market // Hist Psychiatry. 2007;18(1):39-60. doi:10.1177/0957154x07070335.

7. Bachmann C.J., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L., Cartabia M., Clavenna A. et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries // Acta Psychiatr Scand. 2017; 136(1): 37-51. doi:10.1111/acps.12742.

8. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Orey D., Richter F. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // The Lancet. 2013; 382(9896): 951-962. doi:10.1016/s0140-6736(13)60733-3.

9. Ronaldson K.J., Fitzgerald P.B., McNeil J.J. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction // Acta Psychiatr Scand. 2015; 132(4): 231-240. doi:10.1111/acps.12416.

10. Stubbs B., Vancampfort D., de Hert M., Mitchell A.J. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. 2015; 132(2): 144-157. doi:10.1111/acps.12439.

11. Manu P., Dima L., Shulman M., Vancampfort D., De Hert M., Correll C. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management // Acta Psychiatr Scand. 2015; 132(2): 97-108. doi:10.1111/acps.12445.

12. Ashby C., Edwards E., Harkins K., Wang R. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microiontophoretic study // Eur J Pharmacol. 1989; 166(3): 583-584. doi:10.1016/0014-2999(89)90382-8.

13. Meltzer H.Y., Nash J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // Pharmacological Reviews 1991; 43(4): 587-604.

14. Nordström A.L., Farde L., Halldin C. High 5-HT 2 receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // Psychopharmacology (Berl). 1993; 110(3): 365-367. doi:10.1007/bf02251294.

15. Farde L., Nordström A., Nyberg S., Halldin C. D2 and 5-HT2 receptor occupancy in antipsychotic drug treated patients // European Neuropsychopharmacology. 1994; 4(3): 221-223. doi:10.1016/0924-977x(94)90051-5.

16. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowitz M., Weizman A. Beneficial effect of the addition of the 5-HT 2A/2C and α2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // European Psychiatry. 2000; 15(6): 388-390. doi:10.1016/s0924-9338(00)00507-1.

17. Wu Y., Blichowski M., Daskalakis Z.J., Wu Z., Liu C.C., Cortez M.A. et al. Evidence that clozapine directly interacts on the GABAB receptor // Neuroreport. 2011; 22(13): 637-641. doi:10.1097/wnr.0b013e328349739b.

18. Wierońska J.M, Kusek M., Tokarski K., Wabno J., Froestl W., Pilc A. The GABA B receptor agonist CGP44532 and the positive modulator GS39783 reverse some behavioural changes related to positive syndromes of psychosis in mice // British Journal of Pharmacology. 2011; 163(5): 1034–47. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01301.x.

19. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M., Motomura E., Okada M. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // British Journal of Pharmacology. 2012; 165(5): 1543–55. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01638.x.

20. Xi D., Li Y.C., Snyder M.A., Gao R.Y., Adelman A.E., Zhang W. et al. Group II metabotropic glutamate receptor agonist ameliorates MK801-induced dysfunction of NMDA receptors via the Akt/GSK-3β pathway in adult rat prefrontal cortex // Neuropsychopharmacology. 2011; 36(6): 1260–74. doi:10.1038/npp.2011.12.

21. Clozapine online registry / www.bji.is. Bji.is. http://www.bji.is/wp-content/themes/vantage/inc/panels-lite/clozapine.82.4167.44.php. Published 2019. AccessedAugust 25, 2019.

22. Nielsen J., Young C., Ifteni P., Kishimoto T., Xiang Y.T., Schulte P.F. et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use // CNS drugs. 2016; 30(2): 149-61.

23. Lovdahl M.J., Perry P.J., Miller D.D. The assay of clozapine and N-desmethylclozapine in human plasma by high-performance liquid chromatography // Ther Drug Monitor. 1991; 13(2): 69-72.

24. Ereshefsky L, Watanabe MD, Tran-Johnson TK. Clozapine: an atypical antipsychotic agent // Clinical pharmacy 8.10 (1989): 691-709.

25. Ackenheil M. Clozapine: pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man // Psychopharmacology (Berl). 1989; 99(S1): S32-S37. doi:10.1007/bf00442556.

26. Sandoz Pharmaceuticals. Treatment systems requirements: Clozaril (clozapine). East Hanover, NJ; 1991.

27. Gonçalves J., Alves V., Conceição C., Teixeira H., Câmara J. Development of MEPS–UHPLC/PDA methodology for the quantification of clozapine, risperidone and their major active metabolites in human urine // Microchemical Journal. 2015; 123: 90-98. doi:10.1016/j.microc.2015.05.016.

28. Urichuk L., Prior T., Dursun S., Baker G. Metabolism of Atypical Antipsychotics: Involvement of Cytochrome P450 Enzymes and Relevance for Drug-Drug Interactions // Current Drug Metabolism. 2008; 9(5): 410-418. doi:10.2174/138920008784746373.

29. Mori A. Udp-Glucuronosyltransferase 1A4 Polymorphisms In A Japanese Population And Kinetics Of Clozapine Glucuronidation // Drug Metabolism and Disposition. 2005; 33(5): 672-675. doi:10.1124/dmd.104.002576.

30. Boulton D.W., Devane C., Liston H.L., Markowitz J.S. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics // Life Sciences. 2002; 71(2):163-169. doi:10.1016/s0024-3205(02)01680-6.

31. Grover S., Kukreti R. Functional Genetic Polymorphisms from Phase-II Drug Metabolizing Enzymes // CNS Neuroscience & Therapeutics. 2012; 18(8): 705-706. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00343.x.

32. Lieberman J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., Swartz M. S., Rosenheck R. A., Perkins D. O. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia // New England Journal of Medicine. 2005; 353(12): 1209-1223. doi:10.1056/nejmoa051688.

33. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // Neuropsychiatr Dis Treat. 2014: 167. doi:10.2147/ndt.s46799.

34. Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Senger C., Goldsobel G., Kuzman D. et al. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions // Nucleic Acids Res. 2009; 38(suppl_1): D237-D243. doi:10.1093/nar/gkp970.

35. Kootstra-Ros J.E., Smallegoor W., Weide J.V.D. The cytochrome P450 CYP1A2genetic polymorphisms *1Fand *1Ddo not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients // Annals of Clinical Biochemistry. 2005; 42(3): 216-219. doi:10.1258/0004563053857798.

36. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A., Srivastava A., Jacob M., Jacob K.S. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia // Acta Neuropsychiatrica. 2013; 25(01): 2-11. doi:10.1111/j.1601-5215.2012.00638.x.

37. Sirot E.J., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S. et al. ABCB1 and Cytochrome P450 Polymorphisms // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2009; 29(4): 319-326. doi:10.1097/jcp.0b013e3181acc372.

38. Weide J.V.D., Steijns L.S., Weelden M.J.V. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2

genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement // Pharmacogenetics. 2003; 13(3): 169-172. doi:10.1097/00008571-200303000-00006.

39. Bondolfi G., Morel F., Crettol S., Rachid F., Baumann P., Eap C.B. Increased Clozapine Plasma Concentrations and Side Effects Induced by Smoking Cessation in 2 CYP1A2 Genotyped Patients // Therapeutic Drug Monitoring. 2005; 27(4): 539-543. doi:10.1097/01.ftd.0000164609.14808.93.

40. Kohlrausch F., Severino-Gama C., Lobato M., Belmonte-de-Abreu P., Carracedo Á., Hutz M. The CYP1A2 –163C>A polymorphism is associated with clozapine-induced generalized tonic-clonic seizures in Brazilian schizophrenia patients // Psychiatry Res. 2013; 209(2): 242-245. doi:10.1016/j.psychres.2013.02.030.

41. Balibey H., Basoglu C., Lundgren S., Babaoglu M.O., Yasar U., Herken H. et al. CYP1A2*1F Polymorphism Decreases Clinical Response to Clozapine in Patients with Schizophrenia // KlinikPsikofarmakolojiBülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2011; 21(2): 93-99. doi:10.5455/bcp.20110622071701.

42. Brito R.B.D., Araújo L.D.C., Diniz M.J.A., Georg R.D.C., Nabout J.C., Vianelo R.P. et al. The CYP1A2 – 163C > A polymorphism is associated with super-refractory schizophrenia. Schizophrenia Research // 2015; 169(1-3): 502-503. doi:10.1016/j.schres.2015.10.018.

43. Eap C.B., Bender S., Sirot E.J., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. et al. Nonresponse to Clozapine and Ultrarapid CYP1A2 Activity // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2004; 24(2): 214-219. doi:10.1097/01.jcp.0000116646.91923.2f.

44. Lee S-T., Ryu S., Kim S-R., Kim M-J., Kim S., Kim J-W. et al. Association Study of 27 Annotated Genes for Clozapine Pharmacogenetics // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2012; 32(4): 441-448. doi:10.1097/jcp.0b013e31825ac35c.

45. Ferrari M., Bolla E., Bortolaso P., Callegari C., Poloni N., Lecchini S. et al. Association between CYP1A2 polymorphisms and clozapine-induced adverse reactions in patients with schizophrenia // Psychiatry Res. 2012; 200(2-3): 1014-1017. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.002.

46. Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 Polymorphisms on Drug Metabolism and on Insulin and Lipid Elevations and Insulin Resistance in Clozapine-Treated Patients // The Journal of Clinical Psychiatry. 2007; 68(05): 697-704. doi:10.4088/jcp.v68n0506.

47. Arranz M., Dawson E., Shaikh S., Sham P., Sharma T., Aitchison K. et al. Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine // British Journal of Clinical Pharmacology. 1995; 39(4): 417-420. doi:10.1111/j.1365-2125.1995.tb04471.x.

48. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S.L., Coelho M., Jones T. et al. CYP2C19*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment // The World Journal of Biological Psychiatry. 2017; 18(7): 521-527. doi:10.1080/15622975.2017.1347712.

49. Brandl E.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Lett T.A.P., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication // Journal of Neural Transmission. 2014; 122(1): 29-34. doi:10.1007/s00702-014-1298-8.

50. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Dell'Osso M.C., Ciofi L., Guidotti E. et al. ABCB1polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // Pharmacogenomics. 2009; 10(8): 1267-1276. doi:10.2217/pgs.09.51.

51. Van der Weide K., Loovers H., Pondman K., Bogers J., van der Straaten T., Langemeijer E. et al. Genetic risk factors for clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in a Dutch psychiatric population // Pharmacogenomics J. 2016; 17(5):471-478. doi:10.1038/tpj.2016.32.

52. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S. L., Jones T., Boyages S.C. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // PharmgenomicsPers Med. 2017; 10: 235-242. doi:10.2147/pgpm.s142314.

53. Akamine Y., Sugawara-Kikuchi Y., Uno T., Shimizu T., Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms // Annals of Clinical Biochemistry. 2017; 54(6): 677-685. doi:10.1177/0004563216686377.

54. Mori A. Udp-Glucuronosyltransferase 1A4 Polymorphisms In A Japanese Population And Kinetics Of Clozapine Glucuronidation // Drug Metabolism and Disposition. 2005; 33(5): 672-675. doi:10.1124/dmd.104.002576.

55. Mosyagin I., Dettling M., Roots I., Mueller-Oerlinghausen B., Cascorbi I. Impact of Myeloperoxidase and NADPH-Oxidase Polymorphisms in Drug-Induced Agranulocytosis // J ClinPsychopharmacol. 2004; 24(6): 613-617. doi:10.1097/01.jcp.0000144891.52858.a6.

56. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance // Molecular Psychiatry. 2011; 16(6): 620-625. doi:10.1038/mp.2011.38.

57. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A., Guglielmino C., Cocchi F., Spangaro M. et al. COMTVal158Met and5-HT1A-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // Pharmacogenomics. 2015; 16(1): 35-44. doi:10.2217/pgs.14.150.

58. Gupta M., Jain S., Moily N. S., Kaur H., Jajodia A., Purushottam M. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HTR3Bfor Drug Therapy in Schizophrenia Patients // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2012; 159B(8): 1006-1008. doi:10.1002/ajmg.b.32105.

59. Arranz M., Collier D., Munro J., Sham P., Kirova G., Sodhi M. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine // Neurosci Lett. 1996; 217(2-3): 177-178. doi:10.1016/0304-3940(96)13094-9.

60. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response // Schizophr Res. 1998;32(2):93-99. doi:10.1016/s0920-9964(98)00032-2.

61. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Macciardi F.M. et al. Serotonin Subtype 2 Receptor Genes and Clinical Response to Clozapine in Schizophrenia Patients // Neuropsychopharmacology. 1998; 19(2): 123-132. doi:10.1016/s0893-133x(98)00007-4.

62. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J., Spurlock G., Sham P.C., Zhao J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine // Mol Psychiatry. 1998; 3(1): 61-66. doi:10.1038/sj.mp.4000348.

63. Bloom F.E., Morales M. The central 5-HT 3 receptor in CNS disorders // Neurochem Res. 1998; 23(5): 653-659. doi:10.1023/a:1022486705184.

64. Tan E.C., Chong S.A., Mahendran R., Dong F., Tan C.H. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor // Biological Psychiatry. 2001; 50(2): 144–147. doi:10.1016/s0006-3223(01)01076-9.

65. Yamada S., Akita H., Kanazawa K., Ishida T., Hirata K.I., Ito K. et al. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction // Atherosclerosis. 2000; 150(1): 143–148. doi:10.1016/s0021-9150(99)00356-1.

66. Lin C., Tsai S., Yu Y. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // Neuroreport. 1999; 10(1):57-60. doi:10.1097/00001756-199901180-00011.

67. Reynolds G., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // European Neuropsychopharmacology. 2005; 15(2):143-151. doi:10.1016/j.euroneuro.2004.07.001.

68. Reynolds G.P., Zhang Z., Zhang X. Polymorphism of the Promoter Region of the Serotonin 5-HT2CReceptor Gene and Clozapine-Induced Weight Gain // American Journal of Psychiatry. 2003; 160(4): 677–679. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.677.

69. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N., Rooney W., Clifton A., Buchanan R.W., et al. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser polymorphism // Neuroreport. 1996; 7(13): 2100-2102. doi:10.1097/00001756-199609020-00007.

70. Vita A., Minelli A., Barlati S., Deste G., Giacopuzzi E., Valsecchi P., et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene // Neuroreport. 1995; 7(1):169-172. doi:10.1097/00001756-199512290-00041.

71. Mulder H., Cohen D., Scheffer H., Gispen-de Wied C., Arends J., Wilmink F.W. et al. HTR2C Gene Polymorphisms and the Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2009;29(1): 16–20. doi:10.1097/jcp.0b013e3181934462.

72. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T. et al. 2010. Association ofHTR2C, but notLEPorINSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // Pharmacogenomics. 2010; 11(6): 773–780. doi:10.2217/pgs.10.50.

73. Bai Y.M., Chen T.T., Liou Y.J., Hong C.J., Tsai S.J. Association between HTR2C polymorphisms and metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics // Schizophrenia Research. 2011; 125(2-3): 179–186. doi:10.1016/j.schres.2010.11.030.

74. Gunes A., Melkersson K.I., Scordo M.G., Dahl M.L. Association Between HTR2C and HTR2A Polymorphisms and Metabolic Abnormalities in Patients Treated With Olanzapine or Clozapine // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2009; 29(1): 65–68. doi:10.1097/jcp.0b013e31819302c3.

75. Ji X., Takahashi N., Saito S., Ishihara R., Maeno N., Inada T. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // Neuroscience letters. 2008; 435(2): 95-98. doi:10.1016/j.neulet.2008.01.083.

76. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezo-Diaz P. et al. Novel mutations in 5-HT3A and 5-HT3B receptor genes not associated with clozapine response // Schizophrenia research. 2002; 58(1): 93-97. doi:10.1016/S0920-9964(02)00205-0.

77. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A., Srivastava A., Jacob M., Jacob KS. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // Psychopharmacology. 2012; 224(3): 441-449. doi:10.1007/s00213-012-2773-2.

78. Yu Y., Tsai S., Lin C., Hsu C., Yang K., Hong C. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // Neuroreport. 1999; 10(6):1231-1233. doi:10.1097/00001756-199904260-00014.

79. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Sevy S., Goldman D.A. et al. Lack of association between the T→C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // Schizophrenia research. 2001; 47(1): 49-58. doi:10.1016/S0920-9964(00)00016-5.

80. Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J., Osborne S., Petouni M., Martinez M. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // Neuroscience letters. 2000; 280(1): 65-68. doi:10.1016/S0304-3940(99)01000-9.

81. Solismaa A., Kampman O., Seppälä N., Viikki M., Mäkelä K.M., Mononen N. et al. Polymorphism in alpha 2A adrenergic receptor gene is associated with sialorrhea in schizophrenia patients on clozapine treatment // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2014; 29(4): 336–341. doi:10.1002/hup.2408.

82. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou, Y.J. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a −1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain // Journal of Neural Transmission.2005; 112(11): 1463–1468. doi:10.1007/s00702-005-0291-7.

83. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R. et al. Association of the α2A adrenergic receptor -1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European–Americans // Pharmacogenomics. 2009; 10(7): 1169–1176. doi:10.2217/pgs.09.43.

84. Cheng C., Chiu H.J., Loh E.W., Chan C.H., Hwu T.M., Liu Y.R. et al. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012; 36(1): 205–210. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.10.011.

85. Solismaa A., Kampman O., Lyytikäinen L.P., Seppälä N., Viikki M., Mononen N. et al. Histaminergic gene polymorphisms associated with sedation in clozapine-treated patients // European Neuropsychopharmacology.2017; 27(5): 442–449. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.03.009.

86. Jenkins A., Apud J.A., Zhang F., Decot H., Weinberger D.R., Law A.J. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // Neuropsychopharmacology.2014; 39(9): 2170.

87. Souza, R.P., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Le Foll, B. and Kennedy, J.L. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2010; 25(7-8): 582-585. doi:10.1002/hup.1146.

88. Lett, T.A., Tiwari, A.K., Meltzer, H.Y., Lieberman, J.A., Potkin, S.G.,Voineskos, A.N. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // Schizophrenia research. 2011; 132(2-3): 121-124. doi:10.1016/j.schres.2011.08.007.

89. Brandl E.J., Lett T.A., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Bakanidze G., Meltzer H.Y. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response // Schizophrenia research. 2016; 176(2-3): 131-135. doi:10.1016/j.schres.2016.06.032.

90. Gonçalves V.F., Zai C.C., Tiwari A.K., Brandl E.J., Derkach A., Meltzer H.Y. et al. A Hypothesis-Driven Association Study of 28 Nuclear-Encoded Mitochondrial Genes with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2013; 39(6): 1347–1354. doi:10.1038/npp.2013.312.

91. Staeker J., Leucht S., Steimer W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG) Pro12Ala // Molecular Diagnosis & Therapy. 2012; 16(2): 93–98. doi:10.1007/bf03256433.

92. Hamdani N., Tabeze J.P., Ramoz N., Ades J., Hamon M., Sarfati Y. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // European Neuropsychopharmacology. 2008; 18(1): 34-40. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.05.005.

93. Tiwari A.K.,Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh

D., Souza R.P. et al. A Common Polymorphism in the Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) Gene is Associated with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010; 35(6): 1315–1324. doi:10.1038/npp.2009.235.

94. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S., DeRosse P., Bromet E.J., Malhotra A.K. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // Schizophrenia research. 2013; 146(1-3): 285-288. doi:10.1016/j.schres.2013.01.020.

95. Zai G.C., Zai C.C., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Souza R.P., Lieberman J.A.et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012; 39(1): 96-101. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.014.

96. Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H., Tsai, S.J. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // Neuroscience letters. 2003; 349(3): 206-208. doi:10.1016/S0304-3940(03)00828-0.

97. Zhang, Y., Chen, M., Wu, Z., Chen, J., Yu, S., Fang, Y. et al. Association Study of Val66Met Polymorphism in Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene with Clozapine-Induced Metabolic Syndrome: Preliminary Results // PLoS ONE. 2013; 8(8): e72652. doi:10.1371/journal.pone.0072652.

98. Tsai A., Liou Y.J., Hong C.J., Wu C.L., Tsai S.J., Bai Y.M. Association Study of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms and Body Weight Change in Schizophrenic Patients Under Long-Term Atypical Antipsychotic Treatment // NeuroMolecular Medicine.2011; 13(4): 328–333. doi:10.1007/s12017-011-8159-5.

99. Kaur H., Jajodia A., GroverS., Baghel R., Gupta M., Jain S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // PloS one. 2014; 9(7): e102556. doi:10.1371/journal.pone.0102556.

100. Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H., Liu L.L. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // Schizophrenia research. 2003; 65(1): 27-32. doi:10.1016/S0920-9964(02)00531-5.

101. Zai G., Müller D.J., Volavka J., Czobor P., Lieberman J.A., Meltzer H.Y. et al. Family and case–control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // Psychopharmacology. 2006; 188(2): 171-182. doi:10.1007/s00213-006-0482-4.

102. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou Y.J. Genetic association between TNF-α −308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2010; 25(4): 303–309. doi:10.1002/hup.1122.

103. Müller D.J., De Luca V., Sicard T., King N., Hwang R., Volavka J. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein β3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // European neuropsychopharmacology. 2005; 15(5): 525-531. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.02.001.

104. Kohlrausch F., Salatino-Oliveira A., Gama C., Lobato M., Belmonte-de-Abreu P., Hutz M. G-protein gene 825C>T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics // Pharmacogenomics. 2008; 9(10): 1429-1436. doi:10.2217/14622416.9.10.1429.

105. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou, Y.J. C825T polymorphism in the human G protein beta3 subunit gene is associated with long-term clozapine treatment-induced body weight change in the Chinese population // Pharmacogenetics and Genomics. 2005; 15(10): 743–748. doi:10.1097/01.fpc.0000175600.26893.fa.

106. Souza R.P., Romano-Silva M.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Wong A.H., Kennedy J.L. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // Psychopharmacology. 2008; 200(2): 177. doi:10.1007/s00213-008-1193-9.

107. Potkin S.G., Basile V.S., Jin Y., Masellis M., Badri F., Keator D. et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine // Mol Psychiatry. 2003; 8(1):109-113. doi:10.1038/sj.mp.4001191.

108. Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Ni X.,Potkin S.G., Lieberman J.A. et al. Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response // Journal of Psychopharmacology. 2006; 21(7): 718-727. doi:10.1177/0269881106072341

109. de Matos L., Santana C., Souza R. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response // Psychiatry Res. 2015; 229(1-2):586-588. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.054.

110. Ota V.K., Spíndola L.N., Gadelha A., dos Santos Filho A.F., Santoro M.L., Christofolini D.M. et al. DRD1 rs4532 polymorphism: A potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs // Schizophr Res. 2012; 142(1-3):206-208. doi:10.1016/j.schres.2012.08.003.

111. Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Müller D.J., Ni X., Macciardi F. et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D2 receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations // Psychopharmacology (Berl). 2005; 181(1):179-187. doi:10.1007/s00213-005-2223-5.

112. Hwang R., Shinkai T., Deluca V., Macciardi F., Potkin S., Meltzer H.Y. et al. Dopamine D2 receptor gene variants and quantitative measures of positive and negative symptom response following clozapine treatment // European Neuropsychopharmacology. 2006; 16(4):248-259. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.09.004.

113. Young R.M., Lawford B.R., Barnes M., Burton S.C., Ritchie T., Ward W.K. et al. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele // British Journal of Psychiatry. 2004;185(02): 147–151. doi:10.1192/bjp.185.2.147.

114. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M. et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // Schizophrenia Bulletin. 2016; 42(6): 1418–1437. doi:10.1093/schbul/sbw058.

115. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // Pharmacogenetics and Genomics. 2010; 20(6): 359–366. doi:10.1097/fpc.0b013e3283397d06.

116. Huang E., Maciukiewicz M., Zai C.C., Tiwari A.K., Li J., Potkin S.G et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response // Pharmacogenomics. 2016; 17(2):103-109. doi:10.2217/pgs.15.155.

117. Shaikh S., Collier D.A., Sham P.C., Ball D., Aitchison K., Vallada H., et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia // Human Genetics. 1996; 97(6):714-719. doi:s004390050125.

118. Scharfetter J., Chaudhry H.R., Hornik K., Fuchs K., Sieghart W., Kasper S. et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients // European Neuropsychopharmacology. 1999; 10(1):17-20. doi:10.1016/s0924-977x(99)00044-9.

119. Szekeres G., Kéri S., Juhász A., Rimanóczy Á., Szendi I.,Czimmer C. et al. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in

cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2003; 124B(1):1-5. doi:10.1002/ajmg.b.20045.

120. HwangR., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // Pharmacogenomics J. 2009; 10(3):200-218. doi:10.1038/tpj.2009.65.

121. Barlas I.O., Cetin M., Erdal M.E., Semiz U.B., Basoglu C., Ay M.E. et al. Lack of association between DRD3 gene polymorphism and response to clozapine in Turkish schizoprenia patients // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2009; 150B(1):56-60. doi:10.1002/ajmg.b.30770.

122. Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W., Rooney W., Clifton A., Kosmidis M.H. et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response // Mol Psychiatry. 1998; 3(1):72-75. doi:10.1038/sj.mp.4000288.

123. Shaikh S., Collier D., Kerwin R. Homozygosity at the DRD3 does not influence response to clozapine // Schizophrenia Research. 1995; 1(15):48. doi:10.1016/0920-9964(95)95154-2.

124. Pinto J., Freitas P., Nunes F., Granjeiro P., Santos L., Machado R. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia // Rev Lat Am Enfermagem. 2018; 26(0). doi:10.1590/1518-8345.2222.2983.

125. Hwang R., Tiwari A.K., Zai C.C., FelskyD., Remington E., Wallace T. et al. Dopamine D4 and D5 receptor gene variant effects on clozapine response in schizophrenia: Replication and exploration // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012; 37(1): 62-75. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.11.018.

126. Cai J., Zhang W., Yi Z., Lu W., Wu Z., Chen J. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive–compulsive symptoms // Psychopharmacology. 2013; 230(1): 49–55. doi:10.1007/s00213-013-3137-2.

127. Zai C.C., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Brandl E.J., Shaikh S.A., Freeman N. et al. Association Study of GABAA α2 Receptor Subunit Gene Variants in Antipsychotic-Associated Weight Gain // Journal of Clinical Psychopharmacology.2015; 35(1): 7–12. doi:10.1097/jcp.0000000000000261.

128. Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Souza R.P., Zai C.C., Shaikh S.A., Chen S. et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene // The Pharmacogenomics Journal.2012; 13(3): 272–279. doi:10.1038/tpj.2011.66.

129. Woodward N., Jayathilake K., Meltzer H. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia // Schizophr Res. 2007; 90(1-3):86-96. doi:10.1016/j.schres.2006.10.002.

130. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A., Guglielmino C., Cocchi F., Spangaro M., et al. COMT Val158Met and 5-HT1A-R -1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // Pharmacogenomics. 2015; 16(1):35-44. doi:10.2217/pgs.14.150.

131. Zhang Y., Chen M., Chen J., Wu Z., Yu S., Fang Y. et al. Metabolic syndrome in patients taking clozapine: prevalence and influence of catechol-O-methyltransferase genotype // Psychopharmacology.2014; 231(10): 2211–2218. doi:10.1007/s00213-013-3410-4.

132. Ellingrod V., Grove T., Burghardt K., Taylor S., Dalack G. The effect of folate supplementation and genotype on cardiovascular and epigenetic measures in schizophrenia subjects // NPJ Schizophr. 2015; 1(1). doi:10.1038/npjschz.2015.46.

133. Ellingrod V.L., Taylor S.F., Dalack G., Grove T.B., Bly M.J., Brook R.D. et al. Factors Associated With Metabolic Syndrome in Bipolar and Schizophrenia Subjects Treated With Antipsychotics // Journal of Clinical Psychopharmacology.2012; 32(2): 261–265. doi:10.1097/jcp.0b013e3182485888.

134. Kwon J.S., JooY.H., Nam H.J., Lim M., Cho E.Y., Jung M.H. et al. Association of the Glutamate Transporter Gene SLC1A1 With Atypical Antipsychotics–Induced Obsessive-compulsive Symptoms // Arch Gen Psychiatry. 2009; 66(11): 1233. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.155.

135. Xu M., Xing Q., Li S., Zheng Y., Wu S., Gao R. et al. Pharacogenetic effects of dopamine transporter gene polymorphisms on response to chlorpromazine and clozapine and on extrapyramidal syndrome in schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34(6): 1026-1032. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.05.017.

136. Zhang C., Zhang Y., CaiJ., Chen M., Song, L. Complement 3 and metabolic syndrome induced by clozapine: a cross-sectional study and retrospective cohort analysis // The Pharmacogenomics Journal.2015; 17(1): 92–97. doi:10.1038/tpj.2015.68.

137. Monteleone P., Milano W., Petrella C., Canestrelli B., Maj M. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH Functional Polymorphism But Not 1359G/A CNR1 Polymorphism Is Associated With Antipsychotic-Induced Weight Gain // Journal of Clinical Psychopharmacology.2010; 30(4): 441–445. doi:10.1097/jcp.0b013e3181e742c5.

138. Ellingrod V., Grove T., Burghardt K., Taylor S., Dalack G. The effect of folate supplementation and genotype on cardiovascular and epigenetic measures in schizophrenia subjects // NPJ Schizophr. 2015; 1(1). doi:10.1038/npjschz.2015.46.

139. Ellingrod V.L., Taylor S.F., Dalack G., Grove T.B., Bly M.J., Brook R.D. et al. Risk Factors Associated With Metabolic Syndrome in Bipolar and Schizophrenia Subjects Treated With Antipsychotics // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2012; 32(2): 261–265. doi:10.1097/jcp.0b013e3182485888.

140. Ellingrod V.L., Miller D.D., Taylor S.F., Moline J., Holman T., Kerr J. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants // Schizophrenia Research. 2008; 98(1-3): 47–54. doi:10.1016/j.schres.2007.09.030.

141. van Winkel R., Rutten B.P., Peerbooms O., Peuskens J., van Os J., De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia // Schizophrenia Research. 2010; 121(1-3): 193–198. doi:10.1016/j.schres.2010.05.030.

142. Athanasiou M.C., Dettling M., Cascorbi I., Mosyagin I., Salisbury B.A., Pierz K.A. et al. Candidate Gene Analysis Identifies a Polymorphism inHLA-DQB1Associated With Clozapine-Induced Agranulocytosis // The Journal of Clinical Psychiatry.2010; 72(04): 458–463. doi:10.4088/jcp.09m05527yel.

143. LeggeS.E., Hamshere M.L., Ripke S., Pardinas A.F., Goldstein J.I., Rees E. et al. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia // Molecular Psychiatry. 2017; 23(1): 162–163. doi:10.1038/mp.2017.214.

144. Zhang X.Y., Tan Y.L., Zhou D.F., Haile C.N., Cao L.Y., Xu Q. et al. Association of Clozapine-Induced Weight Gain With a Polymorphism in the Leptin Promoter Region in Patients With Chronic Schizophrenia in a Chinese Population // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2007; 27(3): 246–251. doi:10.1097/jcp.0b013e3180582412.

145. Kang S.H., Lee J.I., Han H.R., Soh M., Hong, J.P. Polymorphisms of the leptin and HTR2C genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with

chronic schizophrenia // Psychiatric Genetics.2014; 24(6): 249–256. doi:10.1097/ypg.0000000000000053.

146. Yevtushenko O.O., Cooper S.J., O'Neill R., Doherty J.K., Woodside J.V., Reynolds G.P. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia // British Journal of Psychiatry.2008; 192(06): 424–428. doi:10.1192/bjp.bp.107.041723.

147. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T. et al. Association ofHTR2C, but notLEPorINSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // Pharmacogenomics.2010; 11(6): 773–780. doi:10.2217/pgs.10.50.

148. Gregoor J.G., van der Weide J., Mulder H., Cohen D., van Megen H.J., Egberts A.C. et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR Gene and Obesity in Patients Using Antipsychotic Medication // Journal of Clinical Psychopharmacology.2009; 29(1): 21–25. doi:10.1097/jcp.0b013e31819359be.

149. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A.P., Kitzrow W., Büttner S. et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2012; 38(2): 134–141. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.03.001.

150. Gregoor J.G., Weide J.V.D., Loovers H.M., Van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // Pharmacogenomics. 2011; 12(6): 919–923. doi:10.2217/pgs.11.40.

151. Rajagopal V., Sundaresan L., Rajkumar A.P., Chittybabu C., Kuruvilla A., Srivastava A.et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea // Psychiatric Genetics. 2014; 24(6):273-276. doi:10.1097/ypg.0000000000000058.

152. Südhof T.C. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease // Nature. 2008; 455(7215): 903. doi:10.1038/nature07456.

153. Zill P., Baghai T. C., Zwanzger P., Schüle C., Minov C., Riedel M. et al. Evidence for an association between a G-protein-β3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment // European Neuropsychopharmacology. 2000; 10: 253. doi:10.1016/s0924-977x(00)80216-3.

6.8. Фармакогенетика оланзапина

Оланзапин (ОЛП) – производное тиенобензодиазепина, АППгенерации (ААП), имеющий структурное сходство с клозапином, также известен под торговым названием Зипрекса. ОЛП является ЛС первой линии, применяемым при шизофрении [1]. В этом случае эффективен как при обострениях (в т. ч. при раннем дебюте шизофрении [1]), так и в качестве средства длительной противорецидивной терапии [2]. ОЛП может быть применен и для терапии других психотических расстройств, сопровождающихся выраженной продуктивной симптоматикой: при стимуляторных психотических расстройствах [3], острых и смешанных маниакальных эпизодах в рамках биполярного аффективного расстройства [4]. Благодаря своему антидепрессивному и растормаживающему действию, также рекомендован самостоятельно или в комбинации с флуоксетином для лечения депрессивных расстройств [4]. ОЛП одобрен для купирования психомоторного возбуждения, связанного с шизофренией и манией в рамкахбиполярного аффективного расстройства. ОЛП в настоящее время не показан для лечения детей и подростков[5]. Согласно крупному метаанализу 2013г. в терапии шизофрении ОЛП оказался на 5% эффективнее, чем рисперидон, на 27% — чем галоперидол, кветиапин и арипипразол, заняв в рейтинге выраженности антипсихотической эффективности третье место [6].

Впервые ОЛП был одобрен FDA для лечения шизофрении у взрослых пациентов в 1996г. [7]. В настоящее время, помимо вышеперечисленного, одобрен FDA в качестве поддерживающей монотерапии при биполярном аффективном расстройствеI типа и комбинированной терапии (с литием или вальпроатами) для кратковременного лечения острых смешанных или маниакальных эпизодов в рамкахбиполярного аффективного расстройстваI типа, для терапии резистентных форм депрессивных эпизодов.

В последнее десятилетие частота назначения ОЛП увеличилась на 36%, составив в среднем по Европе и США 130 445 DDD на 100 000 человек населения [8]. Вместе с кветиапином и рисперидоном ОЛП является одним из самых часто назначаемых АП. Средний возраст принимающих ОЛП составил 41,2 года, при этом большую часть представляют женщины [9].

Наиболее распространенными и значимыми НРпри приеме ОЛП является АИНВ, гиперпролактинемия, гипотония (вплоть до ортостатического коллапса) и психомоторные нарушения. ОЛП является одним из немногих АП, способных вызывать делириозные и психотические реакции, также именуемые парадоксальными, среди небольшой группы предрасположенных пациентов [10, 11]. Показано, что одна из наиболее частых причин развития НР при приеме

ОЛП является его неадекватная концентрация вПК, возникающая при соблюдении рекомендованной стандартной дозировки [12]. Среди пациентов существует выраженная неоднородность в фармакокинетических показателях, таких как период полувыведения, клиренс ОЛП и AUC.

Механизм действия

Конкретный механизм АП активности ОЛП на данный момент полностью не изучен. ОЛП обладает большей аффинностью к 5-НТ2А рецептору по сравнению с D_2-рецептором [13]. Блокирует M_3-холинорецепторы, обуславливая этим спектр метаболических НР (в т.ч. АП-индуцированный сахарный диабет) [14]. Проявляет сравнительно низкую аффинность к 5-НТ1А, ГАМК, β-адренорецепторам, а также к бензодиазепиновому сайту связывания рецептора ГАМК [15]. Антагонизм к H_1-гистаминовым рецепторам обуславливает выраженную седацию, а также способствует развитию АИНВ. Последний, кроме того, может быть обусловлен блокадой 5-НТ2С и D_2 рецепторов[16]. Наряду с кветиапином ОЛП способен нормализовать нейтротрансмиссию дофамина, быстро диссоциируя от D_2-рецепторов [17]. Аналогичным образом способен воздействовать на 5-НТ2А-рецепторы коры лобной доли, смягчая негативную симптоматику [18].

Лекарственные формы

ОЛП – бледно-желтое кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде. Назначают внутрь в таблетированной (2,5, 5, 7,5, 10, 15 или 20 мг) и ородисперсной таблетированной (5, 10, 15 или 20 мг) форме. Присутствует также пролонгированная инъекционная форма для внутримышечного введения (ОЛПпамоат), характеризующаяся замедленным периодом полувыведения (до 30 дней) [19, 20].

Фармакокинетика

ОЛП имеет линейный фармакокинетический профиль и после ежедневного приема достигает стабильной концентрации в ПК примерно через неделю. Абсорбция ОЛП не зависит от приема пищи, биодоступность составляет 60–65% [19]. Фармакокинетический профиль ОЛП характеризуется достижением пиковой концентрации в ПК(156,9 нг/мл) приблизительно через 6 часов после перорального приема [20].ОЛП на 93% связан с белками ПК. Основными белками для связывания ОЛП являются альбумин и гликопротеин альфа-1 [17].

Около 40% от введенной дозы ОЛП метаболизируется при первом прохождении через печень, в основном за счет активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и системы цитохрома Р450 [15]. Из системы CYP основными ферментами, принимающими участие в биотрансформации, являются *CYP1A2* и *CYP2D6*. В рамках метаболизма первой фазы основными циркулирующими метаболитами ОЛП, составляющими приблизительно 50–60% от этой фазы, являются 10-N-глюкуронид-ОЛП и 4'-N-дизметил-ОЛП (ДМО), которые в свою очередь не обладают фармакологической активностью. *CYP2D6* катализирует образование 2-ОН-ОЛП, а флавинсодержащая монооксигеназы (FMO) отвечает за N-окисление ОЛП. На втором этапе метаболизма ОЛП происходит реакция конъюгации, катализируемая УДФ-глюкуронилтрансферазой (UGT1A4). Период полувыведения от 21 до 54 часов, в среднем составляет 30 часов у БМ после однократного приема внутрь. ОЛП экскретируется с мочой (до 53%) и калом (30%) [21].

Фармакогенетика

Оценить риск развития вышеперечисленных НР, повысить эффективность, безопасность и приверженность к терапии возможно на основании комплексной оценки фармакогенетического профиля пациента. ОЛП является одним из наиболее изучаемых АП с позиции персонализированной медицины. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ОЛП (табл. 1): геныглутатион-S-трансферазы(*GSTM3*), изоформцитохромаР450 (*CYP3A5, CYP3A43, CYP1A2, CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9*), флавинсодержащей монооксигеназы (*FMO1, FMO3*), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (*UGT1A4*), анкиринового повтора или протеинкиназы-PKK2(*ANKK1*), рецептора ароматических углеводородов, или арил-рецептора (*AHR*), и NR2B-субъединицы NMDA-рецептора(*GRIN2B*);

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ОЛП (табл. 2): гены УДФ-глюкуронозилтрансферазы (*UGT1A1*), лептина (*LEP*), рецептора дофамина-2 (*DRD2*), анкиринового повтора, или протеинкиназы-PKK2(ANKK1), бета-субъединицы G-белка 3 (*GNB3*), рецептора серотонина 2_C-подтипа (*HTR2C*), переносчика серотонина (*SLC6A4*), промеланин концентрирующего гормона(*PMCH*), каннабиноидного рецептора-1(*CNR1*), рецептора желудочного ингибирующего полипептида(*GIPR*), проглюкагона(*GCG*), рецептора глюкагон-подобного пептида (*GLP1R*), γ-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (*PPARG*), метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*), домен-TBC1(*TBC1D1*), β-3 адренорецептора (*ADRB3*).

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ОЛП (табл. 3): гены рецептора дофамина-2 (*DRD2*), рецептора серотонина 1_A-подтипа(*HTR1A*), гликопротеинасинаптических пузырьков-2С(*SV2C*), белка, регулирующего сигнальную активность G-белков (*RGS4*), ABCB1-переносчика или белка множественной лекарственной устойчивости(*ABCB1*), холин ацетил-трансферазы(*CHAT*), интерлейкина 1α (*IL1A*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ОЛП

Для ОЛП характерна особо широкая вариабельность как в путях метаболизма, так и в фармакокинетических показателях среди пациентов. На данный момент известно более 7 альтернативных метаболических путей. В зависимости от их соотношения и активности, период полувыведения ОЛП может индивидуально варьировать от 21 ч до 60 ч [23].

Ген *CYP1A1, CYP1A2* и *AHR*В метаболизме ОЛП частично принимает участие изоформацитохрома *CYP1A2*, индукция синтеза которого опосредована арил-рецептором, именуемым также ядерным рецептором ароматических углеводородов. Данный цитохром опосредует деметилирование ОЛП, поэтому в представленном ниже исследовании основным исследуемым параметром было количественное соотношение 4'N-дезметил-ОЛП (ДМО) и ОЛП в ПК [32]. Среди представителей европеоидной популяции, получавших долговременную монотерапию ОЛП, для носителей гаплотипов rs2470893 (T)–rs2472297 (T)–rs762551 (A) гена *CYP1A* была обнаружена ассоциация с повышенными значениями соотношения ДМО/ОЛП, а также с меньшей концентрацией ОЛП в ПК. Для гомозиготных носителей аллели С по rs4410790 гена *AHR*, исключая курящих пациентов, было выявлено повышенное в 1,7 раза значение соотношения ДМО/ОЛП по сравнению с носителями аллели Т и гомозиготных по rs2472297 (С) [32]. Сопоставимые результаты были получены LaikaB. и соавт. для rs762551 (табл. 1) [31].

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ОЛП

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP3A43	CYP3A43	rs472660 NG_007935.1:g.39472G>A	Носительство генотипа АА ассоциировано с повышением значения клиренса ОЛП	24
			Носительство аллели А не ассоциировано с изменением клиренса	
			Носительство генотипаАА – нет ассоциации с уровнем ОЛП в ПК	25
Фермент CYP2D6	CYP2D6	ММ:CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком БМ:CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] мажорный тип (гомо- и гетерозиготны по аллели *1). СБМ: CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n], где n – кол-во повторений: от 2 до ~15	ММ – нет ассоциации среди здоровых волонтеров	26
			ММ – нет ассоциации со стационарной концентрацией ОЛП в ПК	27
			Носительство генотипа CYP2D6 *1/*3 и *1/*4 повышает риск развития АИНВ	12
			Носительство аллели *4 – нет ассоциации с эффективностью терапии	28
			Носительство аллели *10 – нет ассоциации с концентрацией ОЛП в ПК	29.

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Флавин-содержа-щаямонооксигеназа FMO	FMO1	rs7877 НД	Носительство генотипа CT + TT повышает доза-скорректированную концентрацию ОЛП в ПК	23
		rs12720462 НД	Носительство AA + AC повышает доза-скорректированную концентрацию ОЛП в ПК	
	FMO3	rs2266780 NG_012690.1:g.28225A>G	Носительство генотипа GG понижает доза-скорректированную концентрацию N-оксида-ОЛП в ПК	
УДФ –глюкуро-нозил-трансфераза UGT1A4	UGT1A4	rs2011425 NG_002601.2:g.134219T>A	Носительство аллели A понижает на 25% концентрацию ОЛП в ПК	30
Фермент CYP1A2	CYP1A2	rs762551 NG_061543.1:g.5732C>A CYP1A2*1F	Носительство генотипа CYP1A2*1F/*1F понижает концентрацию ОЛП в ПК	31
		rs2470893 NG_061374.1:g.3421G>A rs2472297 (CYP1A1) NG_008431.2:g.17998C>T rs762551 NG_008431.2:g.32035C>A	Носительство T/T/Агаплотипа понижает концентрацию ОЛП в ПК и повышает значение отношения ДМО/ОЛП	32
Фермент CYP1A1	CYP1A1	rs2472297 NG_008431.2:g.17998C>T rs762551	Носительство аллели T на 25% повышает соотношение ДМО/ ОЛП	
Рецептор аромати-ческих углеводов AHR	AHR	rs4410790 НД	Носительство аллели T понижает на 29% соотношение ДМО/ОЛП	
NR2B-субъединица NMDA-рецептора	GRIN2B	GRIN2B*T NG_031854.2:g.6615G>A	Носительство аллеля *GRIN2B**T повышает AUC и значения C_{max}	33
ГлутатионS-транс-фераза	GSTM3	GSTM*A/*B rs1799735 НД	Носительство аллеля *GSTM3**B понижает значения клиренса ОЛП	
			Носительство генотипа *A/*Аповышает значения клиренса ОЛП	
			Носительство генотипа *A/*A понижает AUC по сравнению с *A/*B	
Фермент CYP3A5	CYP3A5	CYP3A5 *1/*3 rs776746 NG_007938.1:g.12083G>A (Gly/Arg)	Носительство генотипа *CYP3A5* *1A/*1A и *1A/*3A повышаетAUC	
Фермент CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9 *1/*3 + *2/*3 + *3/*6 *1 дикийтип *2 rs1799853 NG_008385.2:g.9133C>T *3 rs1057910 NG_008385.2:g.48139A>C *6 rs933213 818delA	Носительство генотипов CYP2C9 *1/*3 + *2/*3 + *3/*ассоциировано с предрасположенностью к гипотензии (среди здоровых волонтеров) по сравнению с *1/*1 + *1/*2 + *2/*2	
Анкирино-вый повтор	ANKK1/DRD2	rs1800497 NG_012976.1:g.17316G>A	Носительство генотипа GG понижает AUC по сравнению с AA + AG	

Ген *CYP3A5, GSTM3 иGRINB2* В метаболизме ОЛП изоформацитохромаCYP3A5 не является основной, тем не менее носительство полиморфных вариантованного гена имеет влияние на фармакокинетику препарата. Так, в европеоидной популяция среди здоровых волонтеров была обнаружена ассоциация носительство аллели *1 с увеличением AUC [33]. Там же для фермента, обеспечивающего процесс конъюгации восстановленного глутатиона с ОЛП, была показана ассоциация с пониженным значением клиренса препарата для носительства аллели *B, значимо отличающимся от такового по сравнению с носителями генотипа *A/*A. Установлена ассоциация повышенного значения пиковой концентрации ОЛП в ПК и AUC с носительством аллели *T гена, кодирующего NR2B-субъединицу рецептора глутамата (*GRIN2B*). Для последнего также показана связь с риском возникновения шизофрении, когнитивными способностями и трофической функцией ГМ [34].

Гены *FMO1* и ***FMO3*** *Invitro* была показана первостепенная роль флавин-содержащей моноксигеназы в окислении ОЛП в N-оксид-ОЛП [35]. Это послужило поводом для проведения дальнейших исследований *invivo*. Среди представителей европеоидной популяции была обнаружена ассоциация аллели *FMO1**6 с повышенной концентрацией (скорректирована по весу тела) ОЛП в ПК. Данный эффект усиливался в случае носительства ОНВ*FMO1* rs7877C>T у пациентов зависимых от табака. В случае гомозиготного носительства аллели GOHB rs2266780A>G гена *FMO3* у пациентов изменялась лишь концентрация N-оксида-ОЛП [23].

Ген *CYP2D6* В приведенных выше исследованиях CYP2D6 вместе с CYP1A2 были указаны как основные изоформы цитохрома, играющие роль в биотрансформации ОЛП [15]. Тем не менее большинство ассоциативных исследований не выявили значимой разницы в концентрации ОЛП в ПК между ММ и БМ [26, 27, 29]. Связи носительства ОНВ представленного гена с эффективностью терапии ОЛП также не найдено [28]. Однако ОНВ*CYP2D6* все же могут рассматриваться как маркеры безопасности терапии ОЛП: носительство *CYP2D6* *1/*3 и *1/*4 генотипов в исследовании ассоциировано с повышенным риском развития АИНВ [12].

Ген *UGT1A4* Среди представителей европеоидной популяции была показана роль носительства ОНВ*UGT1A4* 142T>G: в случае замены нуклеотида Т, у носителей представленного ОНВ концентрация ОЛП в ПК была снижена на 25%. Стоит отметить, что влияние внешних факторов, в т.ч. курения, оказывало меньшее влияние на концентрацию ОЛП в ПК [30].

Ген *CYP3A43* Влияние даннойизоформы на клиренс и концентрацию ОЛП в ПК на данный момент обсуждается. Было показано, что среди представителей европеоидной популяции преобладает носительство АА генотипа (95%) ОНВ rs472660, тогда как для афроамериканских пациентов был характерен генотип GG. При этом носительство первого ассоциировано с повышенным значением клиренса ОЛП [24]. В исследовании SöderbergM. M. и соавт. ассоциации с уровнем ОЛП в ПК для носительства данного-ОНВ найдено не было [25].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ОЛП

Во вступительной части главы для ОЛП были указаны наиболее распространенные НР. Условно можно выделить 3 группы фармакогенетических маркеров, вызванных приемом ОЛП: ОНВ, ассоциированные с АИНВ, гиперпролактинемией и вегетососудистыми НР.

Фармакогенетические маркерыОЛП-индуцированного набора веса ОЛП чаще других ААП способен вызывать ожирение и АП-индуцированный сахарный диабет [51]. Среди факторов риска, помимо возраста, пола и длительности терапии ОЛП, значительный вклад вносит генетическая предрасположенность. В первую очередь речь идет о нарушении пищевого поведения и энергетического обмена (табл. 2).

Таблица 2
Фармакогенетическиемаркеры безопасности терапии ОЛП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
УДФ -глюкуронозил-трансфераза	*UGT1A1*	*UGT1A1* *1/*28 + *28/*28 rs6742078 NG_033238.1:g.8721G>T	Носители *UGT1A1* *1/*28 + *28/*предрасположены к быстрой утомляемости по сравнению с *1/*1 носителями	33
Лептин	*LEP*	rs4731426 NG_007450.1:g.5740G>C	Носительство генотипаGGассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	36

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор дофамина-2 DRD2	*DRD2*	rs1124493 (НД для данной публикации)	НосительствоаллелиTассоциировано с высоким рискомразвития гиперпролактинемии у женщин	37
		rs2734841	НосительствоаллелиAассоциировано с высоким рискомразвития гиперпролактинемииу женщин	
		rs6275	НосительствоаллелиAассоциировано с высоким рискомразвития гиперпролактинемииу женщин	
		rs2734842	НосительствоаллеляGассоциировано с высоким рискомразвития гиперпролактинемииу женщин	
		rs6279	НосительствоаллелиGассоциировано с высоким рискомразвития гиперпролактинемииу женщин	
		rs2440390 NC_000011.9:g.113286878T>C	НосительствоаллелиTассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	38
		rs4436578 NC_000011.9:g.113306765C>T	НосительствогенотипаССассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	39
Анкириновый повтор	*ANKK1/ DRD2*	rs1800497 NG_012976.1:g.17316G>A	Носительствогенотипа аллели Аассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	40
			Носительствогенотипа АА ассоциировано с высоким рискомразвития токсического действия ОЛП	.41
			Носительствогенотипа АА ассоциировано с высоким рискомразвития НР головной боли	42
			Носительствогенотипа АА ассоциировано с высоким рискомразвития токсического действия ОЛП на ЖКТ	
Бета-субъединица G-белка 3	*GNB3*	rs5443 NG_009100.2:g.10501C>T	НосительствоаллелиTассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ по сравнению с носительством генотипа СС	43
Серотониновый рецептор HTR2C	*HTR2C*	rs2497538 NG_012082.2:g.154848A>C	НосительствоаллелиCассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	38
Переносчик серотонина (SLC6A4)	*SLC6A4*	HTTLPR: S-аллель/ L-аллель	НосительствоаллелиLассоциировано с высоким рискомразвития НР головокружения	42
Промеланин концентрирующий гормон (PMCH)	*PMCH*	rs7973796 НД	НосительствоаллелиGассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	44
Каннабиноидный рецептор-1	*CNR1*	rs806378 NC_000006.11:g.88859551C>T	НосительствогенотипаСТ + ТТассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	45
Рецептор желудочного ингибирующего полипептида (GIPR-gastricinhibitorypolypeptidereceptor	*GIPR*	rs10423928 NC_000019.9:g.46182304T>A	НосительствогенотипаААассоциировано с высоким рискомизменения уровня инсулина	46
			НосительствогенотипаАА + АТассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	
Проглюкагон	*GCG*	rs13429709 NC_000002.11:g.162997960T>C	НосительствогенотипаССассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	47
			НосительствоаллелиCассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	
Рецептор глюкагон-подобного пептида (GLP1R)	*GLP1R*	rs2268639 НД	НосительствоаллелиTассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
γ-Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARG)	*PPARG*	rs1801282 НД	НосительствогенотипаCGассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	48
Метилентетрагидро-фолатредуктаза (MTHFR)	*MTHFR*	rs1801131 NG_013351.1:g.16685A>C	НосительствогенотипаGGассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	49
Член семейства доменов-TBC1	*TBC1D1*	rs9852 НД	НосительствогенотипаCCассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	50
Бета-3 адрено-рецептор	*ADRB3*	rs4994 NG_011936.1:g.5387T>C	НосительствогенотипаGGассоциировано с высоким рискомразвития АИНВ	43

Лептин является одним из регуляторов энергетического обмена и липогенеза. ОЛП способен снижать продукцию лептина, что в свою очередь приводит к ожирению. Также лептин рассматривается как фактор патогенеза АП-индуцированного сахарного диабета2типа. У пациентов, получающих в течение 6 недель ОЛП в режиме монотерапии, носительство генотипаGGОНВ rs4731426 было ассоциировано с высоким риском развития АИНВ [36]. Дисфория, обусловленная блокадой дофаминовыхрецепторов, способна негативно влиять на пищевое поведение. Установлено, что носительство аллелиТОНВ rs2440390 и аллелиС rs4436578гена *DRD2* ассоциированы сриском развития АИНВ [38, 39]. Эндоканнабиоиды, вырабатывающиеся в лимбической системе, принимают участие в модуляции возбуждения, вызванного дофамином [45]. Среди пациентов, получающих ОЛП, носители генотипа ТТ rs806378 гена каннабиоидного рецептора (*CNR1)* оказались более предрасположены к развитию АИНВ [45]. Блокада рецепторов серотонина также нарушает пищевое поведение, преимущественно путем стимуляции пищевого рефлекса, обусловленного депривацией центра насыщения. Носительство аллелиСОНВrs2497538гена *HTR2C* было ассоциировано с высоким риском развития АИНВ [38]. Еще одним регулятором пищевого поведения является меланин-концентрирующий гормон [52]. При помощи GWAS-анализа была выявлена ассоциация носительства аллели GОНВrs7973796 гена *PMCH*с большей предрасположенностью к набору веса во время терапии ОЛП [44].

Помимо нарушения сложных поведенческих реакций, ОЛП также влияет на пластический и энергетический обмен. Ключевую роль в метаболизме глюкозы играет глюкагон и катехоламины, обуславливая своим воздействием на GPCR-рецепторы (рецепторы, сопряжённые с G-белком)активацию деполимеризации гликогена, усиливая липолиз и утилизацию глюкозы. Для ОНВrs4994 гена β-3 адренорецептора была найдена ассоциация носительства генотипаGGс увеличением массы тела [43]. Для ОНВ генов проглюкагона и рецептора глюкагон-подобного пептида (rs13429709 и rs2268639 соответственно)была показана ассоциация с АИНВ (табл. 2) [47]. Физиологическим антагонистом глюкагона является инсулин. Как говорилось ранее, для ОЛП характерной НР является гипергликемия и сахарный диабет 2 типа, тем не менее механизм развития данныхНР до сих пор остается малоизученным. В контексте данной проблемы изучена роль глюкоза-зависимого инсулинотропного полипептида, стимулирующего выброс инсулина в β-клетках поджелудочной железы: найдена ассоциация носительства генотипа АА ОНВ rs10423928 гена рецептора данного полипептида (*GIPR*)с повышенным уровнем инсулина в ПК,носительства аллели А с АИНВ в случае ОЛП [46]. Роль других маркерных ОНВ в развитии АИНВ менее значительна, однако также должна быть учтена (табл. 2).

Фармакогенетическая маркеры ОЛП-индуцированной гиперпролактинемии ОЛП вызывает гиперпролактинемию более чем в 10% случаев (очень часто). Галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция имеют патогенетическую связь с дисрегуляцией выработки пролактина [53]. Основной причиной является нарушение регуляции уровня пролактина, опосредованное

Таблица 3
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ОЛП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор дофамина D_2 DRD2	*DRD2*	rs1799978 NG_008841.1:g.4651A>G	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностьютерапии	56
		rs1076560 NG_008841.1:g.67314G>T	Носительство аллели Тассоциировано с высокой эффективностью терапии	57
Рецептор серотонина 5-HTR_{2A}	*5-HTR2A*	rs6314 NG_013011.1:g.67136C>T	Носительство аллели С понижает эффективность терапии	
Рецептор серотонина 5-HT_{1A}	*HTR1A*	rs6259 NG_011981.2:g.24146G>A	Носительство аллели Gассоциировано с низкой эффективностью терапии	58
Гликопротеин синаптических пузырьков-2С	*SV2C*	rs11960832 НД	Носительство генотипа ТТассоциировано с низкой эффективностью терапии	59
Белок, регулирующий сигнальную активность G-белков (RGS4)	*RGS4*	rs2661319 rs2842030	Носительство генотипа ТТассоциировано с высокой эффективностью терапии	60
ABCB1- переносчик	*ABCB1*	rs1045642 NG_061543.1:g.5732C>T	Носительство генотипа ААассоциировано с высокой эффективностью терапии	61
Холин ацетил-трансфераза	*CHAT*	rs1880676 NG_011797.1:g.11977G>A	Носительство аллели Аассоциировано с высокой эффективностью терапии	62
		rs3810950 NG_011797.1:g.12479G>A	Носительство аллели Аассоциировано с высокой эффективностью терапии	62
Интерлейкин 1α	*IL1A*	rs11677416 НД	Носительство аллели Сассоциировано с высокой эффективностью терапии	63
Нейротрофический фактор головного мозга	*BDNF*	rs6265 NG_011794.1:g.68690G>A (Val66Met)	Носительство Val/Val – ассоциировано с высокой эффективностью терапии	64

блокадой D_2-рецепторов. Для носительства аллелей, представленных далее ОНВ гена *DRD2* (rs1124493: T, rs2734841: A, rs6275: A, rs2734842: G и rs6279: G) была продемонстрирована ассоциация с ОЛП-индуцированной гиперпролактинемии. В исследовании принимали участие женщины, получавшие либо монотерапию ОЛП, либо комбинированную с флуоксетином [37, 54].Отдельно стоит обратить внимание на ОНВ промоторного региона гена дофаминового рецептора*DRD2,* называемого также анкириновым повтором (*ANKK1/DRD2*). Основным результатом носительства представленного ОНВ является снижение синаптической плотности D2-рецепторов. НосительствоОНВ rs1800497 гена *ANKK1/DRD2* ассоциировано таким образом с гиперпролактинемией [55], АИНВ [40], токсичностью ОЛП, повышенным риском развития головной боли [42], а также со значением AUC [33].

Фармакогенетические маркеры ОЛП-индуцированного вегетососудистых нарушений. У носителей генотипа *CYP2C9* *1/*3, или *2/*3, или *3/*6, продемонстрировали большую склонность к гипотонии [33]. С повышенной утомляемостьюпри приеме ОЛП также было ассоциировано носительство аллелей*UGT1A1* *1/*28 и *28/28*[33], с головокружением —L-аллелиHTPRL региона гена-переносчика серотонина *SLC6A4*, с головной болью и дистоническими реакциями – генотипа АА rs1800497 *ANKK1* [42].

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ОЛП

Фармакогенетические маркеры эффективности терапии дебюта шизофрении. Установлено, что носительство аллели СОНВ rs1799978 гена *DRD2* ассоциировано с более выраженным ранним наступлением антипсихотического эффекта ОЛП у пациентов с первым психотическим эпизодом [56]. Еще одним маркером эффективного терапевтического ответа является носительство аллелиTrs1076560 данного

гена [57]. Выявлено, что носительство аллели COHBrs6413 гена *HTR2C*, наоборот, значительно снижает эффективность терапии ОЛП. В синаптической нейротрансмиссии принимают также участие гликопротеин синаптических пузырьков-2С и белок, регулирующий сигнальную активность G-белков (*RGS4*). У носителей аллели T rs11960832 и rs2661319, rs2842030 соответствующих генов также былозарегистрировано более выраженный терапевтический ответ (табл. 3) [59, 60]. Остальные исследования, представленные в таблице 3, имели меньший уровень доказательности (4) и поэтому отдельно не рассматриваются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harvey R.C., James A.C., Shields G.E.A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia //CNS Drugs.2016; 30 (1): 27–39. doi:10.1007/s40263-015-0308-1.
2. Pagsberg A.K., Tarp S., Glintborg D., Stenstrøm A.D., Fink-Jensen A., Correll C.U.et al.
3. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2017; 56 (3): 191–202. doi:10.1016/j.jaac.2016.12.013.
4. БажинА.А. Справочникпопсихофармакологии. СПб.: СпецЛит, 2009. — 18с. — С. 64. — ISBN 978-5-299-00399-4.
5. “Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE”. Retrieved 26 July 2016
6. Drugbank: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00334#reference-A177014.
7. Leucht S., Cipriani A., Spineli L., Mavridis D., Orey D., Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis //Lancet. 2013; 382(9896): 951–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
8. Olanzapine, Olanzapine Pamoate Monograph for Professionals - Drugs.com. https://www.drugs.com/monograph/olanzapine-olanzapine-pamoate.html.Published 2018. Retrieved December 24, 2018.
9. Heilbronn C., Lloyd B., McElwee P., Eade A., Lubman D.I. Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances // Drug and alcohol review. 2013;32(4):405-411.doi:10.1111/dar.12028.
10. Opolka J.L., Rascati K.L., Brown C.M., Gibson P.J. Ethnicity and Prescription Patterns for Haloperidol, Risperidone, and Olanzapine // Psychiatric Services. 2004; 55(2), 151–156. doi:10.1176/appi.ps.55.2.151.
11. Cerner Multum Incorporated (27 September 2011). “Olanzapine”. Drugs.com
12. Ramankutty G.Olanzapine-induced destabilization of diabetes in the absence of weight gain // Acta PsychiatricaScandinavica. 2002; 105(3): 235–236. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.2c257a.x.
13. Ellingrod V.L., Miller D., Schultz S.K., Wehring H., Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain // Psychiatric Genetics. 2002;12(1):55-58. doi:10.1097/00041444-200203000-00008.
14. Lemke T.L., Williams D.A. (2009) Foye’s Medicinal Chemistry, 6th edition // Wolters Kluwer: New Delhi. ISBN 978-81-89960-30-8.
15. Weston-Green K., Huang X.F., Deng C.Second Generation Antipsychotic-Induced Type 2 Diabetes: A Role for the Muscarinic M3 Receptor // CNS Drugs. 2013; 27 (12): 1069–1080. doi:10.1007/s40263-013-0115-5.
16. Lexi-Comp Inc. (2010) Lexi-Comp Drug Information Handbook 19th North American Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp Inc. ISBN 978-1-59195-278-7.
17. “Medication and Weight Control”
18. Thomas K., Saadabadi A. Olanzapine // StatPearls Publishing. 2019; PMID 30422498.
19. Сайт, ссылка: https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/mechanism-of-action-and-pharmacodynamics-of-olanzapine-2161
20. Olanzapine, Olanzapine Pamoate Monograph for Professionals - Drugs.com. https://www.drugs.com/monograph/olanzapine-olanzapine-pamoate.html.Published 2018. Retrieved December 24, 2018.
21. Green W. (2001). Child & adolescent clinical psychopharmacology (3rd ed.) //Lippincott Williams & Wilkins. ISBN:0-7817-5950-1. https://www.drugbank.ca/drugs/DB00334#reference-A177014
22. Drugbank: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00334#reference-A177014.
23. Okubo M., Narita M., Murayama N., Akimoto Y., Goto A., Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavincontaining monooxygenase 3 // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2016;31(2):83-92. doi:10.1002/hup.2515.
24. Söderberg M.M, Haslemo T., Molden E., Dahl M.L. Influence of FMO1 and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients // The pharmacogenomics journal. 2013;13(6):544-550. doi:10.1038/tpj.2012.47.
25. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance // Molecular psychiatry. 2011; 16(6):620-625.doi:10.1038/mp.2011.38.
26. Söderberg M.M., Molden E., Dahl M.L. No influence of CYP3A43 rs472660G> A on steady-state serum olanzapine concentrations in White psychiatric patients // Pharmacogenetics and genomics. 2014; 24(5):272-275. doi:10.1097/fpc.0000000000000041.
27. Hägg S., Spigset O., Lakso H., Dahlqvist R. Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes // European journal of clinical pharmacology. 2001;57(6-7):493-497.doi:10.1007/s002280100343.
28. Carrillo J.A., Herráiz A.G., Ramos S.I., Gervasini G., Vizcaíno S., Benítez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine // Journal of clinical psychopharmacology. 2003; 23(2):119-127.PMID 12640212.
29. Thomas P., Srivastava V., Singh A., Mathur P., Nimgaonkar V.L., Lerer B. et al. Correlates of response to

Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample // Psychiatry research. 2008;161(3):275-283. doi:10.1016/j.psychres.2007.09.010.

30. Nozawa M., Ohnuma T., Matsubara Y., Sakai Y., Hatano T., Hanzawa R. et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. Therapeutic drug monitoring. 2008;30(1):35-40.doi:10.1097/ftd.0b013e31816336fd.

31. Ghotbi R., Mannheimer B., Aklillu E., Suda A., Bertilsson L., Eliasson E. Carriers of the UGT1A4 142T> G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure—an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients // European journal of clinical pharmacology. 2010; 66(5):465-474.doi:10.1007/s00228-009-0783-8.

32. Laika B., Leucht S., Heres S., Schneider H., Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2* 1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome // The pharmacogenomics journal. 2010;10(1):20-29.doi:10.1038/tpj.2009.32.

33. Söderberg M.M., Haslemo T., Molden E., Dahl M.L. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure // Pharmacogenetics and genomics. 2013;23(5):279-285.doi:10.1097/fpc.0b013e3283602876.

34. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Ochoa D., Román M., Novalbos J., Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2013;28(3):205-214. doi:10.1002/hup.2308.

35. Yoshimura Y., Ohmura T., Komatsu Y. Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex // The Journal of Neuroscience. 2003; 23(16): 6557–6566. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-16-06557.2003.

36. Ring B.J., Catlow J., Lindsay T.J., Gillespie T., Roskos L.K., Cerimele B.J. et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1996; 276(2) 658-666. PMID 8632334.

37. Srivastava V., Deshpande S.N., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B.K. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes // Pharmacogenomics. 2008; 9(8), 1055–1068. doi:10.2217/14622416.9.8.1055.

38. Houston J., Dharia S., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Fijal B., Jacobson J.G. et al. Association of DRD2 and ANKK1 polymorphisms with prolactin increase in olanzapine-treated women // Psychiatry research. 2011; 187(1-2):74-79. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.020.

39. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F. et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // The Journal of clinical psychiatry. 2012; 73(8):1077-1086.DOI: 10.4088/JCP.11m06916.

40. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // Pharmacogenetics and genomics. 2010; 20(6):359-366.doi:10.1097/fpc.0b013e3283397d06.

41. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1–DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // The pharmacogenomics journal. 2012; 12(2): 156-164. doi:10.1038/tpj.2010.65.

42. López-Rodríguez R., Cabaleiro T., Ochoa D., Román M., Borobia A.M., Carcas A.J. et al. Pharmacodynamic genetic variants related to antipsychotic adverse reactions in healthy volunteers // Pharmacogenomics. 2013; 14(10):1203-1214. doi:10.2217/pgs.13.106.

43. López-Rodríguez R., Cabaleiro T., Ochoa D., Román M., Borobia A.M., Carcas A.J. et al. Pharmacodynamic genetic variants related to antipsychotic adverse reactions in healthy volunteers // Pharmacogenomics. 2013; 14(10): 1203-1214. doi:10.2217/pgs.13.106.

44. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T. et al. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // The Journal of clinical psychiatry. 2008; 69(9):1416-1422. DOI: 10.4088/jcp.v69n0909.

45. Chagnon Y.C., Bureau A., Gendron D., Bouchard R.H., Merette C., Roy M.A., Maziade M. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a side effect of the antipsychotic olanzapine // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2007; 144(8):1063-1069. doi:10.1002/ajmg.b.30554.

46. Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R.P. et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010; 35(6):1315-1324.doi:10.1038/npp.2009.235.

47. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // The pharmacogenomics journal. 2012; 12(6):507-512. doi:10.1038/tpj.2011.28.

48. Brandl E.J., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y. et al. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain // Pharmacogenomics. 2014; 15(4):423-431. doi:10.2217/pgs.13.247.

49. Herken H., Erdal M., Aydin N., Sengul C., Karadag F., Barlas O., Akin F. The association of olanzapine-induced weight gain with peroxisome proliferator–activated receptor-γ2 Pro12Ala polymorphism in patients with schizophrenia // DNA and Cell biology. 2009; 28(10):515-519.doi:10.1089/dna.2009.0893.

50. Kao A.C., Kuzman M.R., Tiwari A.K., Zivkovic M.V., Chowdhury N.I., Medved V. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances // Journal of psychiatric research. 2014; 54:36-42.doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.012.

51. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y. et al. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2013; 28(2):183-187.doi:10.1002/hup.2288.

52. Koller E.A., Doraiswamy P.M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2002; 22(7):841-852. doi:10.1592/phco.22.11.841.33629

53. Verret L., Goutagny R., Fort P., Cagnon L., Salvert D., Léger L. et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep // BMC Neuroscience. 4(1): 19. doi:10.1186/1471-2202-4-19.

54. Olanzapine Monograph for Professionals - Drugs.com. Retrieved 24 March 2017.

55. K. Mihara T., Kondo A., Suzuki, N., Yasui, U., Nagashima, S., Ono, K. et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist of D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene // Psychopharmacology, 2000; 149(3), 246-250. doi:10.1007/s002139900364.

56. K. Mihara T., Kondo A., Suzuki, N.,Yasui, U., Nagashima, S., Ono, K. et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist of D2 like dopamine receptors, in

schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene // Psychopharmacology, 2000; 149(3), 246-250. doi:10.1007/s002139900364.

57. Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H. et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients // American Journal of Psychiatry. 2006; 163(3):529-531. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.529.

58. Blasi G., Selvaggi P., Fazio L., Antonucci L.A., Taurisano P., Masellis R. et al. Variation in dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics // Neuropsychopharmacology. 2015; 40(7):1600-1608. *1600–1608.* doi:10.1038/npp.2015.5.

59. Sumiyoshi T., Tsunoda M., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Itoh H. et al. Serotonin-1A receptor gene polymorphism and the ability of antipsychotic drugs to improve attention in schizophrenia //Advances in therapy. 2010; 27(5):307-313. doi:10.1007/s12325-010-0035-4.

60. Ramsey T.L., Liu Q., Massey B.W., Brennan M.D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study // Schizophrenia research. 2013; 149(1-3):21-25.doi:10.1016/j.schres.2013.07.008.

61. Campbell D.B., Ebert P.J., Skelly T., Stroup T.S., Lieberman J., Levitt P., Sullivan P.F. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia // Biological psychiatry. 2008; 63(1):32-41.doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.018.

62. Alenius M., Wadelius M., Dahl M.L., Hartvig P., Lindström L., Hammarlund-Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting // Journal of psychiatric research. 2008; 42(11):884-893. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.10.007.

63. Mancama D., Mata I., Kerwin R.W., Arranz M.J. Choline acetyltransferase variants and their influence in schizophrenia and olanzapine response // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2007; 144(7):849-853.doi:10.1002/ajmg.b.30468.

64. McClay J.L., Adkins D.E., Åberg K., Bukszár J., Khachane A.N., Keefe R.S. et al. Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2011; 36(3):616-626. doi:10.1038/npp.2010.193.

65. Huang E., Hettige N.C., Zai G., Tomasi J., Huang J., Zai C.C. et al. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis // The pharmacogenomics journal. 2019;19(3):269-276. doi:10.1038/s41397-018-0041-5.

6.9.Фармакогенетика палиперидона

Палиперидон (ПАЛ), или 9-гидрокси-рисперидон,относится к химическому классу производных бензизоксазола, ЛС из класса АПIIгенерации(ААП)—основной активный метаболит рисперидона. ПАЛ является эффективным ЛС для терапии большинства клинических вариантов шизофрении. ПАЛ применяется также при лечении шизоаффективногорасстройства [1] и одобрен для применения как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии нормотимиками или антидепрессантами [2]. Несколько 6-недельных исследований продемонстрировали значительную, быструю и устойчивуюредукцию симптомов у взрослых пациентов с шизофренией, получавших ПАЛ (3–15 мг/день) [3,4]. Пациенты с шизофренией, которые были стабилизированы и получали ПАЛ, также продемонстрировали значительную длительность ремиссии [5]. Последующие анализы плацебо-контролируемых исследований демонстрируют, что ПАЛтакже эффективен у пациентов с шизофренией с преимущественно негативными симптомами, особенно трудно поддающихся лечению [6]. В трех рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых многоцентровых исследованиях была оценена эффективность и безопасность ПАЛ при лечении мании у пациентов с биполярным аффективным расстройством. В двух исследованиях эффективности лечения ПАЛ в режиме монотерапии зарегистрирована значительная редукция маниакальных симптомов с быстрым началом терапевтического эффекта уже на второй день приема [7,8].

ПАЛ был впервые одобрен в США 19 декабря 2006г. в форме таблеток пролонгированного действия в качестве нового терапевтического средства для лечения шизофрении под коммерческим названием Invega. На год позже ПАЛ был одобрен в Европейском союзе [9].В связи с высоким уровнем безопасности, Министерством здравоохранения Российской Федерации в апреле 2013 г. препарат «Инвега» был одобрен для лечения шизофрении у подростков в возрасте от 12 до 17 лет [10].

Количество ПАЛ-индуцированных НР не так велико, как у рисперидона, ввиду отсутствия у ПАЛ печеночного метаболизма, что позволяет назначать препарат больным с нарушениями функции печени и значительно снижает необходимость титрования дозы [12]. Однако при приеме ПАЛ регистрируются дозозависимые НР, такие как прибавка веса, гиперлактинемия, гипергликемия, тремор, акинезия и ЭПС [13,14]. Эффективность и относительная безопасность ПАЛ была продемонстрирована в нескольких краткосрочных двойных слепыхплацебо-кон-

тролируемых рандомизированных исследованиях. Распространенными НР, возникающими при лечении, которые чаще встречались в группе принимавшихПАЛ по сравнению с группой плацебо, являются: головокружение (2,5% против 1,2%), седативный эффект (2,3% против 0,6%), боль в конечностях (1,6% против 0%) и миалгия (1,0% против 0%).Потенциально НР, связанные с пролактином, проявлялись у 3% пациентов, в основном у женщин. ЭПСбыли зарегистрированы у 6% пациентов [15,16].

Механизм действия

Механизм действия ПАЛ, как и многих других препаратов, которые обладают эффективностью при лечении шизофрении, в настоящее время до конца не изучен, однако было высказано предположение, что терапевтическая активность ПАЛ опосредуется комбинацией антагонизма к D2-рецептору дофамина и 5HT2A-рецептору серотонина [17]. ПАЛ также является активным антагонистом в отношении адренергических рецепторов а α1- и α2-,H1-гистаминергических рецепторов, но не имеет сродства к холинергическим мускариновым или β1- и β2-адренергическим рецепторам. Фармакологическая активность энантиомеров (+)- и (-)-ПАЛ сходна[18].

ПАЛ может оказывать влияние на митохондриальные белки, связанные с цепью транспорта электронов, и прямо или косвенно влиять на GSK-3 (гликогенсинтазакиназу-3) и сигнальный путь WNT, что предположительно может играть роль в блокировании синтеза проапоптотических факторов, способствующих потере нейронов. ПАЛ предположительно увеличивает кластеризацию синаптического белка SYN1 (в пресинаптических окончаниях) и активирует связанный с ним белок GAP-43 (нейромодулин), что может оказывать влияние на регенерацию нейронов [11].

Лекарственные формы

ПАЛ представлен на рынке в нескольких лекарственных формах: в таблетках (пролонгированного действия) и инъекциях (ПАЛ-пальминат). При приеме таблеток равновесная концентрация ПАЛ в ПК достигается через 4-5 суток после начала терапии благодаря использованию технологии осмотического высвобождения ЛС(OROS).Запатентованная система OROS выпускается в виде таблетки, которая содержит ядро ЛС, окруженное полупроницаемой мембраной. Это позволяет воде попадать внутрь таблетки, создавая силу, которая выталкивает ЛС из отверстий, сформированных лазером. Система доставки OROS не зависит от pH или наличия пищи [13].При внутримышечном введении медиана достижения наибольшей концентрации ПАЛ в ПК после однократной дозы составляет 14 дней [10].

ПАЛ выпускается в таблетках ссодержанием активного вещества 1,5, 3, 6 и 9 мг. Согласно инструкции, рекомендуемая начальная доза ПАЛ для лечения шизоаффективного расстройства составляет 6 мг/сут. Также указано, что титрование дозы не требуется и рекомендуется обычная терапевтическая доза 3-12 мг/сут. Максимальная дозировка составляет 12 мг/сут [19].

Фармакокинетика и фармакодинамика

ПАЛ не подвергается интенсивному метаболизму в печени, о чем свидетельствует выделение 55% дозы препарата с мочой через неделю после приема 1мг препарата. Известны 4 пути метаболизма ПАЛinvivo: дезалкилирование, гидроксилирование, дегидрирование и расщепление бензизоксазола. Исследованияinvitro свидетельствуют о том, что ПАЛ является субстратом Р-гликопротеина и слабо ингибирует его в высоких концентрациях.

Было показано, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме препарата, а изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 могут играть определенную роль в метаболизме ПАЛ, однако в исследованиях invivo данные подтвердить не удалось. В общей популяции активность изофермента CYP2D6 существенно варьирует, но несмотря на это популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий кажущегося клиренса ПАЛ у быстрых и у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 [19].

ПАЛ проявляет линейную, пропорциональную дозе фармакокинетику в пределах суточных доз от 3 до 15 мг [20]. Постоянные концентрации ПАЛ обычно достигаются в течение 4-5 дней. Препарат на 74% связан с белками ПКи имеет абсолютную биодоступность при пероральном приеме 28%. Cmax и AUC ПАЛ были увеличены на 60% и 54% по сравнению с уровнями натощак, когда ПАЛ принимали с пищей с высоким содержанием жиров. Препарат достигает пиковых концентраций в сыворотке в течение приблизительно 24 часов и имеет средний период полувыведения 23 часа [19].

Фармакогенетика

Спектр НРи эффективность терапии при приеме АП детерминированы генетически, а учет носительства полиморфных вариантов генов, участвующих в биотрансформации ЛС,может существенно облегчить подбор дозы выбор препарата для каждог оконкретного пациента. На

данный момент для фармакогенетической оценки эффективности и безопасности ПАЛ можно условно выделить следующие приоритетные направления:

1.Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПАЛ(табл. 1):гены Р-гликопротеина (ABCB1), белка-переносчика дофамина (SLC6A3).

2.Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ПАЛ(табл. 2):гены белка Adck1 (ADCK1), белка ErbB-4 (ERBB4), Р-гликопротеина (ABCB1).

1. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПАЛ

Влияниеносительства полиморфных вариантов некоторых генов, оказывающие влияние на частоту развития НР при приеме ПАЛ, представлены в таблице 1

Ген *ABCB1* Ген *ABCB1* кодирует мембранный белок с широкой субстратной специфичностью из семейства АВС-транспортеров, также известный как Р-гликопротеин [23]. Белок высоко экспрессируется в кишечнике и почках, где он оказывает влияние на всасывание и выведение многих ЛС, и также обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). Большинство АПП генерации являются субстратами Р-гликопротеина [24]. Для гена *ABCB1* установлен ряд вариантовносительство которых может оказывать влияние на развитие и степень выраженности НР при приеме ПАЛ. Установлено, что носительство полиморфных вариантов гена *ABCB1* влияет на частоту возникновения ЭПС и повышение уровня пролактина у пациентов, принимающих ПАЛ. Носи-

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПАЛ

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Р-гликопротеин	*ABCB1*	rs2032582	Носительство генотипаGG ассоциировано с меньшей частотой развитиядискинезии	21
		rs1128503	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском развитияЭПС	
		(rs1045642 – rs2032582 – rs1128503)	Носительство гаплотипа C-G-C (rs1045642 – rs2032582 – rs1128503)ассоциировано с высоким риском развитиятремора	
		rs2235048	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	
Белок-переносчик дофамина	*SLC6A3*	rs40184	Носительство аллели А ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	22
		rs3863145	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	

тели аллели С rs1128503 имеют более высокую общую частоту возникновения ЭПС, чем носители генотипа ТТ. Носители генотипов GT и GA rs2032582 имеют более высокий риск развития ЭПС при приеме ПАЛ, чем носители других генотипов. Симптомы ЭПС можно разделить на дисмиотонию, дискинезию (нарушение движения) и тремор. У носителей генотипа GG rs2032582 частота дискинезииниже, чем у носителей других генотипов. Установлено, что частота возникновения тремора выше у носителей гаплотипа C-G-C (rs1045642 – rs2032582– rs1128503), чем у носителей альтернативных аллелей. Аллель С rs2235048 являетсяпротективной в отношении развития гиперпролактинемии (табл.1)[21].

Ген*SLC6A3* Гендофаминовоготранспортера*(SLC6A3)*, локализован на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3). Продуктгена*SLC6A3* — белок-транспортердофамина, который принимает участие в контроле дофаминергической передачи. Ранее в нескольких исследованиях сообщалось о связи носительства ОНВ гена*SLC6A3*с идиопатической эпилепсией [25] ис частотойэпилептическихприпадков [26], вероятно изменчивость гена *SLC6A3*может способствовать эпилептогенезу. Исследования показали, что существует ассоциация гиперпролактинемии с носительством определенных аллелей rs40184 и rs3863145 гена *SLC6A3* (табл. 1) [22].

2. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ПАЛ

При назначении АПважно правильно подбирать дозу для обеспечения максимальной безопасности и эффективности терапии. Для ПАЛ, как для достаточно нового ЛС, проведено незначительное число исследований, оценивающих фармакогенетические аспекты эффективности терапии (табл.2).

Таблица 2
Фармакогенетическиемаркеры эффективности терапии ПАЛ

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Белок Adck1	*ADCK1*	rs12590199	Носительство аллели A ассоциировано снизкой терапевтической эффективностью	27
		rs11159291	Носительство аллелиGассоциировано свысокой терапевтической эффективностью	
		rs56240334	Носительство аллелиGассоциировано свысокой терапевтической эффективностью	28
Киназа ErbB-4	*ERBB4*	rs6435681	Носительство генотипов G/G или A/Gассоциировано свысокой терапевтической эффективностью	29
P-гликопротеин	*ABCB1*	rs2235048	Носительство генотипа T/T ассоциировано свысокой терапевтической эффективностью	21

Ген*ADCK1*Механизм взаимосвязи носительства ОНВ гена*ADCK1* с эффектом при приеме ПАЛ неизвестен. *ADCK1* представляет собой ген, расположенный на хромосоме 14q24.3, который кодирует белок Adck1. *ADCK1* экспрессируется во многих областяхГМ, включая кору и гипофиз, но функция его соответствующего белка еще до конца не выяснена. Не известно, обладает ли он протеинкиназной активностью и какой тип субстрата он фосфорилирует. Показано, что носительство минорной аллели A гена *ADCK1*ОНВ rs12590199 ассоциировано с низкой эффективностью терапии ПАЛ, а носительство минорной аллели G ОНВ rs11159291 ассоциировано с высокой эффективностью терапии ПАЛ. Исследователи указывают на необходимость дальнейших исследований, которые должны проводиться для выяснения функции *ADCK1* и влияния генетических вариаций на эту функцию, поскольку это поможет понять механизм действия ПАЛ[27].

Ген*ERBB4* Ген*ERBB4*кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая связывается с фактором роста нейрегулином 1 (NRG1) [30]. Связывание NRG1 активирует киназуErbB4, запуская многочисленные пути передачи сигналов, включая путь Pi3K / Akt / GSK3 [31]. Появляется все больше доказательств участия пути NRG1 – ErbB4 в патофизиологии шизофрении и в механизме действияАП[32,33]. Ассоциация носительства ОНВrs6435681 *ERBB4* с ответом на ПАЛ интересна, потому что, хотя он был ранее идентифицирован как потенциальный генетический маркер для шизофрении [34], это первый случай, когда носительство ОНВ данного гена было связано с ответом на терапиюАП. Следует отметить, что rs6435681 является интроннымОНВ, находящимся в другом положении, чем ранее идентифицированные ОНВ*ERBB4*, связанные с шизофренией. Показано, что носительство генотиповGG или AGОНВrs6435681 гена *ERBB4* ассоциировано с эффективностью терапии на ПАЛ, а носительство генотипаАА ассоциировано с ответом на плацебо[29].

Ген *ABCB1*ОНВrs2235048 гена *ABCB1* расположен на 27-м интроне 3'-конца.Как сообщалось ранее, он может оказывать влияние на структуру и функциональную способность P-гликопротеина [35].Было показано, что у носителей аллели C (генотипы CT и CC) ОНВ rs2235048 гена *ABCB1* была выявлена менее значимая редукция симптомов шизофрении, регистрируемых с помощью PANSS, и у носителей генотипа TT была выявленавысокая эффективность ПАЛ [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janssen LPJ, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals,Inc.,. Invega (R), paliperidoneextended-release prescribing information.Titusville, NJ 2010 (revised)
2. Canuso C.M., Battisti W.P. Paliperidone extended-release: a review of efficacy and tolerability in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar mania // *Expert OpinPharmacother*. 2010 Oct; 11(15): 2557-67. DOI: 10.1517/14656566.2010.495387;
3. Davidson M., Emsley R., Kramer M., Ford L., Pan G., Lim P., Eerdekens M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *Schizophr Res*. 2007 Jul; 93(1-3): 117-30. DOI: 10.1016/j.schres.2007.03.003;
4. Marder S.R., Kramer M., Ford L., Eerdekens E., Lim P., Eerdekens M., Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study // *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 15; 62(12): 1363-70. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.017;
5. Kramer M., Simpson G., Maciulis V., Kushner S., Vijapurkar U., Lim P., Eerdekens M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J ClinPsychopharmacol*. 2007 Feb; 27(1): 6-14. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31802dda4a;
6. Canuso C.M., Bossie C.A., Turkoz I., Alphs L. Paliperidone extended-release for schizophrenia: effects on symptoms and functioning in acutely ill patients with negative symptoms // *Schizophr Res*. 2009 Aug; 113(1): 56-64. DOI: 10.1016/j.schres.2009.05.021;
7. Berwaerts J., Xu H., Nuamah I., Lim P., Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study // *J Affect Disord*. 2012 Jan; 136(1-2): e51-e60. DOI: 10.1016/j.jad.2010.06.030;
8. Vieta E., Nuamah I.F., Lim P., Yuen E.C., Palumbo J.M., Hough D.W., Berwaerts J. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder // *Bipolar Disord*. 2010 May; 12(3): 230-43. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00815.x;
9. Álamo C., López-Muñoz F. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone // *ClinExpPharmacol*. 2013; 3(1): 117. DOI: 10.4172/2161-1459.1000117;
10. Инструкция по применению лекарственного препарата Инвега®, согласованная с Минздравом России 09.04.2013 г., регистрационный номер ЛСР-001646/07
11. Corena-McLeod Mdel P., Oliveros A., Charlesworth C., Madden B., Liang Y.Q., Boules M. et al. Paliperidone as a mood stabilizer: a pre-frontal cortex synaptoneurosomal proteomics comparison with lithium and valproic acid after chronic treatment reveals similarities in protein expression // *Brain Res*. 2008 Oct 3; 1233: 8-19. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.07.021;
12. Dolder C., Nelson M., Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2008;65(5), 403-41; DOI: 10.2146/ajhp070261;
13. Meyer J., Kramer M., Lane R., Lim P., Eerdekens M. Metabolic out-comes in patients with schizophrenia treated with oral paliperidone extended-release tablets: polled analysis of three 6-week placebo-controlled studies // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006 Jul. Vol. 9 (Suppl. 1): 282.
14. Janssen-Cilag Ltd. Summary of product characteristics – Invega 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg prolonged release tablets (paliperidone). – June 2007 (last accessed 05.02.2008)
15. Pandina G.J., Lindenmayer J.P., Lull J., Lim P., Gopal S., Herben V. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia // *J ClinPsychopharmacol*. 2010 Jun; 30(3): 235-44. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181dd3103;
16. Gopal S., Hough D.W., Xu H., Lull J.M., Gassmann-Mayer C., Remmerie B.M. et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // *IntClinPsychopharmacol*. 2010 Sep; 25(5): 247-56. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32833948fa;
17. Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics // *Am J Psychiatry*. 2005 Oct; 162(10): 1984-5. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.10.1984-a;
18. Shayegan D.K., Stahl S.M. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile // *CNS Spectr*. 2004 Oct; 9 (10 Suppl 11): 6-14. DOI: 10.1017/s1092852900025086;
19. Invega (paliperidone) package insert (2007) Titusville, N.J. Janssen Pharma
20. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B., Mannens G., Hendrickx J., Sterkens P. et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans // *Drug MetabDispos*. 2008 Apr; 36(4): 769-79. DOI: 10.1124/dmd.107.018275;
21. Mi W., Liu F., Liu Y., Du B., Xiao W., Li L. et al. Association of ABCB1 Gene Polymorphisms with Efficacy and Adverse Reaction to Risperidone or Paliperidone in Han Chinese Schizophrenic Patients // *Neurosci Bull*. 2016 Dec; 32(6): 547-549.DOI: 10.1007/s12264-016-0050-9;
22. Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Vyalova N.M. et al. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *BMC Med Genet*. 2019 Apr 9; 20 (Suppl 1): 47. DOI: 10.1186/s12881-019-0773-3;
23. Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter // *Essays Biochem*. 2011 Sep 7; 50(1): 161-78. DOI: 10.1042/bse0500161;
24. Boulton D.W., DeVane C.L., Liston H.L., Markowitz J.S. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics // *Life Sci*. 2002 May 31; 71(2): 163-9. DOI: 10.1016/s0024-3205(02)01680-6;
25. Sander T., Berlin W., Ostapowicz A., Samochowiec J., Gscheidel N., Hoehe M.R. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Res*. 2000 Aug; 41(1): 75-81. DOI: 10.1016/s0920-1211(00)00120-0;
26. Gorwood P., Limosin F., Batel P., Hamon M., Adès J., Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure // *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 1; 53(1): 85-92. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01440-3;
27. Su Y.A., Bousman C., Li Q., Li J.T., Lin J.Y., Si T.M. Genetic variations in the ADCK1 gene predict paliperidone palmitate efficacy in Han Chinese patients with schizophrenia // *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jan; 126(1): 19-25. DOI: 10.1007/s00702-018-1953-6;
28. Li Q., Wineinger N.E., Fu D.J., Libiger O., Alphs L., Savitz A. et al. Genome-wide association study of paliperidone efficacy // *Pharmacogenet Genomics*. 2017

Jan; 27(1): 7-18.DOI: 10.1097/FPC.0000000000000250;

29. Wang D., Fu D.J., Wu X., Shapiro A., Favis R., Savitz A. et al. Large-scale candidate gene study to identify genetic risk factors predictive of paliperidone treatment response in patients with schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Apr; 25(4): 173-85. DOI: 10.1097/fpc.0000000000000122;

30. Buxbaum J.D., Georgieva L., Young J.J., Plescia C., Kajiwara Y., Jiang Y. et al. Molecular dissection of NRG1-ERBB4 signaling implicates PTPRZ1 as a potential schizophrenia susceptibility gene // *Mol Psychiatry*. 2008 Feb; 13(2): 162-72. DOI: 10.1038/sj.mp.4001991

31. Mei L., Xiong W.C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia // *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jun; 9(6): 437-52. DOI: 10.1038/nrn2392

32. Deng C., Pan B., Engel M., Huang X.F. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway // *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Mar; 226(2): 201-15. DOI: 10.1007/s00213-013-3003-2;

33. Voineskos D., De Luca V., Macgregor S., Likhodi O., Miller L., Voineskos A.N., Kennedy J.L. Neuregulin 1 and age of onset in the major psychoses // *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Apr; 116(4): 479-86. DOI: 10.1007/s00702-008-0182-9;

34. Shiota S., Tochigi M., Shimada H., Ohashi J., Kasai K., Kato N. et al. Association and interaction analyses of NRG1 and ERBB4 genes with schizophrenia in a Japanese population // *J Hum Genet*. 2008; 53(10): 929-35. DOI: 10.1007/s10038-008-0332-9

35. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W., Sauna Z.E., Calcagno A.M., Ambudkar S.V., Gottesman M.M. A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity // *Science*. 2007 Jan 26; 315(5811): 525-8. DOI: 10.1126/science.1135308.

6.10. Фармакогенетика рисперидона

Рисперидон (РСП) – АПII генерации (ААП), производное бензизоксазола, известен также под торговым названием Рисполепт. РСП применяется преимущественно для лечения продуктивной симптоматики при шизофрении и органических психотических расстройствах, поведенческих нарушенийпри деменции, олигофрении и аутизме, а также мании при биполярном аффективном расстройстве I типа в качестве монотерапии или в комбинации с нормотимиками [1, 2, 3]. Пытаясь создать препарат, превосходящий по эффективности им же созданный галоперидол, еще в 1961 году Пауль Янссен синтезировал пипамперон, ставший первым АП, способным блокировать 5-HT_{2A} рецепторы и обладающим свойством улучшать социальные навыки больных. Более чем двадцать лет спустя, в 1984 году, был синтезирован РСП, обладающий схожим с пипамперoном фармакологическим и клиническим профилем, но превосходящий его по эффективности в 100 раз. В 1993 году РСП был одобрен FDA к использованию при шизофрении.

Сейчас РСП является одним из наиболее часто назначаемых АП в Европе и США [4, 5]. Частота назначения среди пациентов в странах Европы и США составляет в среднем 25% [6], в некоторых странах отмечена тенденция к снижению частоты назначения (до 11%), тогда как для кветиапина и оланзапина она, наоборот, увеличилась [7].РСП в меньшей степени, чем классические АП, угнетает двигательную активность, индуцирует каталепсию и реже вызывает появление ЭПС.РСП может вызывать гиперпролактинемию, гиперсекрецию антидиуретического гормона; изменяет структуру сна, усиливает глубокий медленноволновой сон (антисеротониновое действие). Блокируя α-адренорецепторы, вызывает дозозависимую гипотензию и рефлекторную тахикардию. Обладает потенциальным проаритмогенным эффектом, т.к. удлиняет интервал QT. Имеются данные о снижении или подавлении РСП секреции слюны, что способствует развитию кариеса, болезней пародонта и кандидоза полости рта; однако у некоторых пациентов отмечаетсягиперсаливация [3, 8].

Механизм действия

РСП селективно блокирует (характеризуется высокой аффинностью) 5-HT_2-серотонинергические, D_2-дофаминергические, α_1-адренергические, в меньшей степени α_2-адренергические и H_1-гистаминовые рецепторы в ЦНС. Обладает слабо выраженной аффинностью к 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1C}-, 5-HT_{1D}-серотонинергическим, D_1-дофаминергическим рецепторам, незначительной аффинностью к 5-HT_{1B}- и 5-HT_3-рецепторам. Не обладает способностью взаимодействовать сМ-холинергическими и β_1-, β_2-адренергическими рецепторами.Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Антипсихотический эффект обусловлен блокадой D_2-дофаминергических рецепторов мезолимбической и мезокортикальной систем. Седативное действие является следствием

блокады адренорецепторов ретикулярной формации ствола ГМ, противорвотное — блокады D_2-дофаминергических рецепторов триггерной зоны рвотного центра, гипотермическое — блокады дофаминовых рецепторов гипоталамуса. Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает тревогу, агрессивность [3, 8, 9].

Лекарственные формы

РСП выпускается в форметаблеток (в дозировках 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 и 6 мг) и растворимых таблеток (0,5, 1 и 2 мг), в растворе для приема внутрь (бутыли 30 и 100 мл с содержанием вещества 1 мг/мл), а также в форме депо длительного действия (25, 37,5 и 50 мг) [10].

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, скорость и полнота абсорбции не зависят от приема пищи. Относительная биодоступность при приеме таблеток по сравнению с раствором — 94%, абсолютная биодоступность при приеме внутрь — 70%. C_{max} достигается через 1–2 ч. Исследования *invitro* показали, что CYP2D6 – основной энзим, вовлеченный в метаболизм РСП до его основного метаболита 9-гидроксиРСП. CYP3A4 и CYP3A5 также участвуют в метаболизме РСП до 9-гидроксиРСП. Другой метаболит РСП, 7-гидроксиРСП, образуется в меньшей степени. Молекула 9-гидроксиРСП имеет хиральный центр, что обуславливается появлением энантиомеров в процессе метаболизма. Результаты исследованийinvivopродемонстрировали, что CYP2D6 преимущественно участвует в формировании (+)-9-гидроксиРСП, тогда как CYP3A4 преимущественно вовлечен в формирование (-)-9-гидроксиРСП. РСП является относительно слабым ингибитором CYP2D6. РСП и 9-гидроксиРСП обладают значительной аффинностью к гликопротеину Р и являются его ингибитором. Связывание с белками ПК составляет 88% (РСП) и 77% (9-гидрокси-РСП). Выводится преимущественно почками (70%) и с фекалиями (15%). РСП и его активный метаболит проникают в грудное молоко и определяются в нем в концентрациях, превышающих или сопоставимых с уровнем в ПК (по данным исследований на животных) [3, 8, 9, 11].

Фармакогенетика

Можно условно выделить следующие группы фармакогенетическихмаркеров, в качестве которых выступают полиморфные вариантыследующих генов.

1. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии РСП(табл. 1): гены гликопротеина-Р (*ABCB1*), протеинкиназы-В1(*AKT1*), нейротрофического фактора мозга(*BDNF*), катехол-О-метилтрансферазы(*COMT*), изоформ рецептора дофамина (*DRD2, DRD3, DRD4*), метаботропногоглутаматногорецептора(*GRM3*), изоформ рецептора серотонина 1А, 2А, 2С (*HTR1A, HTR2A*, *HTR2C*), транспортера серотонина (*SLC6A4*).

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии РСП(табл. 2): гены нейротрофического фактора мозга(*BDNF*), изоформ рецептора дофамина (*DRD2, DRD3*), изоформ рецептора серотонина (*HTR2A, HTR2C, HTR6*), лептина(*LEP*), регулятора передачи сигнала G-белка (*RGS2*).

Таблица 1
Фармакогенетическиемаркеры эффективности терапии РСП

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Гликопротеин Р	*ABCB1*	rs1128503	Носительство генотипаАА и АGассоциировано с высокой эффективностью терапии	12
Протеинкиназа В1	*AKT1*	rs2494732	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	13
		rs3803300	Носительство генотипа СТ ассоциировано с высокой эффективностью терапии	13
Нейротрофический фактор мозга	*BDNF*	230-bp тандемные повторы (GT)(n)	Носительство 230-bp аллелиассоциировано с высокой эффективностью терапии	14
Катехол-О-метил-трансфераза	*COMT*	rs165599	Носительство аллелиGассоциировано с высокой эффективностью терапии	15
Рецептор дофамина D2	*DRD2*	rs1799978	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии	13
		rs1800497	Носительство аллелиАассоциировано с высокой эффективностью терапии	13

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор дофамина D3	*DRD3*	rs6280	Носительство генотипов CC и CT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	12
Рецептор дофамина D4	*DRD4*	rs1800955, 120-bp тандемные повторы	Носительство 120-bраллели ассоциировано с высокой эффективностью терапии	16
Метабо-тропныйглутаматный рецептор	*GRM3*	rs724226	Носительство аллелиGассоциировано с высокой эффективностью терапии	15
Рецептор серотонина 1A	*HTR1A*	rs6295	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	17
Рецептор серотонина 2A	*HTR2A*	His452Tyr	НосительствоHis452Tyrгенотипаассоциировано с высоким сродством РСП к серотониновому рецептору	18
		rs6311	Носительство генотипов CT и TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	12
Рецептор серотонина 2C	*HTR2C*	rs3813928	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии	16
		rs518147,rs1023574	НосительствогенотипаССассоциировано с высокой эффективностью терапии	19
		rs9698290	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	19
Транспортер серотонина	SLC6A4	SLC6A4 HTTLPR,длинная (L-allele) и короткая (S-allele) формы	Гетерозиготное носительствоL-/S-аллелей ассоциировано с высокой эффективностью терапии	20

1. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии РСП

Гены изоформ рецептора серотонина и его переносчика (*HTR2A, HTR2C, HTR1A, SLC6A4)*Исследование *invitro* показало, что носительство генотипа CT и TT (rs6311) гена *HTR2A* были связаны с изменениями активности четырех ААП (арипипразола, клозапина, кветиапина и РСП) на клеточном уровне [12, 18]. Носительство генотиповCC и TTОНВгена серотонинового рецептора 2C (*HTR2C*) (rs518147, rs1023574 и rs9698290 соответственно) было ассоциировано с лучшим ответом на РСП по сравнению с носителями генотипов CG и GG [12, 19]. ОНВ rs6295 гена серотонинового рецептора 1A (*HTR1A*) может считаться маркером эффективноститерапии в отношении негативных симптомов у пациентов с шизофренией при лечении РСП. Пациенты с шизофренией, имеющие генотип CC, лучше отвечали на РСП, чем пациенты с генотипом CG и GG [17]. Ассоциация наблюдалась также между носительством полиморфного вариантаLPR серотонинового транспортера (*SLC6A4*) и ответом на лечение РСП. Пациенты с шизофренией, являющиеся гетерозиготными носителямиL- и S-аллели, лучше отвечали на терапию РСП по сравнению с гомозиготными по L-аллели пациентами [20, 21, 22].

Гены изоформдофаминового рецептора (*DRD2, DRD4*)ОНВ гена*DRD2* (rs1799978) и генапротеинкиназыB1 (*AKT1*) (rs3803300, rs2494732) являются важными предикторами ответа на лечение РСП. Установлено, что у пациентов с шизофренией - носителей аллели T(rs1799978) гена *DRD2* регистрируется лучший ответ на терапию РСП по сравнению с носителямиаллели C, а у пациентов с шизофренией - носителейгенотипа TT и CT (rs3803300 и rs2494732 соответственно) - лучший ответ на терапию РСП по сравнению с носителямигенотипа CT и CC. Выявлено, что полиморфные варианты дофаминового рецептора D4 (*DRD4*) также могут быть предикторамиэффективности терапии РСП или пероспироном: пациенты, имеющие 120-bраллель, лучше отвечали на терапию РСП [13, 16, 18].

Ген *BDNF,GRM3 и COMT*Установлено, что пациенты, имеющие 230-bp аллель гена *BDNF*,имели лучший ответ на терапию РСП, чем пациенты с другими вариантами [14, 19]. Варианты генаметаботропногоглутаматного рецептора (*GRM3*) и генакатехол-O-метилтрансферазы (*COMT*) являются маркерами эффективноститерапии РСП у пациентов с шизофренией. В первом случае носительство аллелиGОНВrs724226 было ассоциировано с лучшим ответом на РСП у пациентов с шизофренией. Носительство алле-

лиGOHBrs165599 гена *COMT*также было связано с лучшим ответом на РСП у пациентов с шизофренией [15, 23].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии РСП

Антипсихотик-индуцированный набор веса. Носительство генотипа*DRD2* rs4436578-CC связан с высоким риском увеличения массы тела, вызванного длительным лечением ААП (клозапин, оланзапин или РСП), у пациентов с шизофренией. Также с высоким риском развития АИНВ ассоциировано носительство ОНВ гена лептина (*LEP*) (-2548G / A) у детей и подростков, принимавших РСП [24, 26] (табл. 2).

Антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения Носительство ОНВгена дофаминового рецептора D3 (*DRD3*) rs167771 ассоциировано с индуцированными РСП ЭПС: носительство аллелиG ассоциировано с высоким риском развития ЭПС при лечении РСП у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством по сравнению с носителями аллелиA. Также носительство OHBrs4606 генарегулятора передачи сигнала G-белка 2 (*RGS2*) связано с АП-индуцированным паркинсонизмом у пациентов, получающих РСП, оланзапин или клозапин [25, 27, 28, 29].

Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия. Носительство полиморфных вариантовгенов *HTR2A, HTR2C, HTR6* и*BDNF* ассоциировано с повышением уровня пролактина в крови (табл. 2) [12].

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии РСП

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Нейротрофический фактор мозга	*BDNF*	rs6265	Носительство генотипов TT и CT ассоциировано с более выраженной антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией по сравнению с носителями генотипа CC[1]	12
Рецептор дофамина D2	*DRD2*	rs4436578	Носительство генотипа CC ассоциировано с антипсихотик-индуцированным набором веса (АИНВ)	24
Рецептор дофамина D3	*DRD3*	rs167771	Носительство аллели G ассоциировано с высоким риском развития экстрапирамидной симптоматики	25
Рецептор серотонина 2A	*HTR2A*	rs6311	Носительствогенотипа CC ассоциировано с большей тяжестью гиперпролактинемией[1]	12
Рецептор серотонина 2C	*HTR2C*	rs6318	Носительство аллели G ассоциировано с АИНВ	12
			Носительствоаллели C ассоциировано с более выраженной гиперпролактинемии[1]	
Рецептор серотонина 6	*HTR6*	rs9659997	Носительствогенотипов CC и CT ассоциировано с более выраженной-гиперпролактинемией по сравнению с генотипом TT[1]	12
Лептин	*LEP*	rs7799039	Носительствоаллели A ассоциировано с АИНВ	26
Регулятор передачи сигнала G-белка	*RGS2*	rs4606	Носительствоаллели C ассоциировано с высоким риском возникновения экстрапирамидных нарушений (ЭПС)	27

[1] У детей, больных аутизмом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janssen P.A., Niemegeers C.J., Awouters F., Schellekens K.H., Megens A.A., Meert T.F. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties // Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1988; 244(2): 685-93. doi:10.1016/0014-2999(90)91911-t.

2. Willner P. The neurobiology of aggression: implications for the pharmacotherapy of aggressive challenging behaviour by people with intellectual disabilities // Journal of Intellectual Disability Research. 2015; 59(1): 82-92. doi:10.1111/jir.12120.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата Рисполепт®, согласованная с Минздравом России 5.06.2013 г., регистрационный номер П N014824/01-270711

4. Awouters F.H., Lewi P.J.. Forty years of antipsychotic Drug research–from haloperidol to paliperidone–with Dr. Paul Janssen // Arzneimittelforschung. 2007; 57(10): 625-32. doi:10.1055/s-0031-1296660.

5. Sean P. Kane B. The Top 300 of 2019. Clincalc.com. https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx. Published 2019. Accessed September 7, 2019.

6. Opolka J.L., Rascati K.L., Brown C.M., Gibson P.J. Ethnicity and prescription patterns for haloperidol, risperidone, and olanzapine //Psychiatric Services. 2004;55(2): 151-156. doi:10.1176/appi.ps.55.2.151.

7. Tan L., Kinson R. Changes in the trend of anti-psychotics prescription in elderly patients in a general hospital in Singapore 2005–2013 // European Psychiatry. 2017; 41: 762. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.1431.

8. He H., Richardson J.S. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT$_2$ and dopamine D$_2$ receptors // International clinical psychopharmacology. 1995; 10(1): 19–30. doi:10.1097/00004850-199503000-00003.

9. Awouters F., Niemegeers C.J., Megens A.A., Janssen P.A. Tryptamine-induced hyperreactivity to apomorphine in rats. Effects of haloperidol, risperidone, ritanserin and R 79 598 // European Journal of Pharmacology. 1990; 183(4): 1395–6. doi:10.1016/0014-2999(90)94524-2.

10. Регистрационные удостоверения препаратов с действующим веществом РСП с сайта Государственного реестра лекарственных средств(http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%80%d0%b8%d1%81%d0%bf%d0%b5%d1%80%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1&regtype=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1).

11. Germann D., Kurylo N., Han F. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology //Profiles Drug Subst., Excipients, Relat. Methodol. 2012;37: 313-61. doi:10.1016/b978-0-12-397220-0.00008-8.

12. Correia C.T., Almeida J.P., Santos P.E., Sequeira A.F., Marques C.E., Miguel T.S. et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions // The pharmacogenomics journal. 2010; 10(5): 418. doi:10.1038/tpj.2009.63.

13. Ikeda M., Yamanouchi Y., Kinoshita Y., Kitajima T., Yoshimura R., Hashimoto S. et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia // Pharmacogenomics. 2008; 9(10): 1437–43. doi:10.2217/14622416.9.10.1437.

14. Xu M., Li S., Xing Q., Gao R., Feng G., Lin Z. et al. Genetic variants in the BDNF gene and therapeutic response to risperidone in schizophrenia patients: a pharmacogenetic study // European Journal of Human Genetics. 2010; 18(6): 707. doi:10.1038/ejhg.2009.238.

15. Fijal B.A., Kinon B.J., Kapur S., Stauffer V.L., Conley R.R., Jamal H.H. et al. Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia // The pharmacogenomics journal. 2009; 9(5): 311. doi:10.1038/tpj.2009.24.

16. Tsutsumi A., Kanazawa T., Kikuyama H., Okugawa G., Uenishi H., Miyamoto T. et al. Genetic polymorphisms in dopamine-and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone // Psychiatry investigation. 2009; 6(3): 222. doi:10.4306/pi.2009.6.3.222.

17. Wang L., Fang C., Zhang A., Du J., Yu L., Ma J. et al. The—1019 C/G polymorphism of the 5-HT1A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients // Journal of Psychopharmacology. 2008;22(8):904-9. doi:10.1177/0269881107081522.

18. Davies M.A., Conley Y., Roth B.L. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT2A receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs // Biological research for nursing. 2011; 13(1): 55-60. doi:10.1177/1099800409358760.

19. Liu B.C., Zhang J., Wang L., Li X.W., Wang Y., Wei Z.Y. et al. HTR2C promoter polymorphisms are associated with risperidone efficacy in Chinese female patients // Pharmacogenomics. 2010; 11(5): 685-92.doi:10.2217/pgs.10.23.

20. Vázquez-Bourgon J., Arranz M.J., Mata I., Pelayo-Terán J.M., Pérez-Iglesias R., Medina-González L. et al. Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis // Psychiatry research. 2010; 175(3): 189-94. doi:10.1016/j.psychres.2008.12.011.

21. Dombrovski A.Y., Mulsant B.H., Ferrell R.E., Lotrich F.E., Rosen J.I., Lotz M. et al. Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms // International clinical psychopharmacology. 2010; 25(1): 37. doi:10.1097/yic.0b013e328333ee10.

22. Wang L., Yu L., He G., Zhang J., Zhang A.P., Du J. et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients // Neuroscience letters. 2007; 414(1): 1-4. doi:10.1016/j.neulet.2006.09.014.

23. Gupta M., Bhatnagar P., Grover S., Kaur H., Baghel R., Bhasin Y. et al. Association studies of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment // Pharmacogenomics. 2009; 10(3): 385–97. doi:10.2217/14622416.10.3.385.

24. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // Pharmacogenetics and genomics. 2010; 20(6): 359-366. doi:10.1097/fpc.0b013e3283397d06.

25. Gassó P., Mas S., Bernardo M., Álvarez S., Parellada E., Lafuente A. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms // The Pharmacogenomics Journal. 2009; 9(6): 404–10. doi:10.1038/tpj.2009.26.

26. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Zimmerman B., Acion L., Sivitz W.I., Schlechte J.A. Leptin promoter-2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents // Psychiatricgenetics. 2009; 19(6): 320. doi:10.1097/ypg.0b013e3283328e06.

27. Greenbaum L., Strous R.D., Kanyas K., Merbl Y., Horowitz A., Karni O. et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication // Pharmacogenetics and genomics. 2007; 17(7): 519-28. doi:10.1097/fpc.0b013e32800ffbb4.

28. Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R.P. et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 2010; 35(6): 1315. doi:10.1038/npp.2009.235.

29. Greenbaum L., Smith R.C., Rigbi A., Strous R., Teltsh O., Kanyas K. et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3′-untranslated region // The pharmacogenomics journal. 2009; 9(2): 103. doi:10.1038/tpj.2008.6.

6.11. Фармакогенетика сертиндола

Сертиндол (СТД) —АПIIгенерации (ААП), производное фенилиндола, также известное под торговым названием Сердолект. СТД является препаратом второй линии и показан преимущественно для лечения продуктивной и негативной симптоматики при шизофрении в случае неэффективности или непереносимости других АП. Не подходит для купирования острого возбуждения. Требует проведения ЭКГ-мониторинга перед назначением и на протяжении всего курса лечения [1, 2].

СТД был изобретен в 1990-х годах фармацевтической компанией Lundbeck и в начале 1996 года был одобрен для лечения шизофрении в Великобритании, а с 1997 года и по всей Европе. Доклинические и клинические исследования показывали его способность удлинять интервал QT, но без достоверного увеличения смертности в результате остановки сердца, поэтому инструкция препарата не содержала строгих рекомендаций по ЭКГ-мониторингу. Это привело к тому, что к концу 1998 года было получено 36 сообщений о смерти от сердечных заболеваний у пациентов, принимавших СТД, и в дальнейшем – к приостановке лицензии. Последующие исследования показали, что польза от назначения СТД превосходит возможный риск. В 2002 году он был разрешен для проведения эпидемиологических исследований, которые не показали увеличения процента общей смертности по сравнению с рисперидоном, что привело к тому, что в 2005 году с него были сняты все ограничения [3, 4].

По данным метаанализа, эффективность СТД при лечении шизофрении превосходила или была равна эффективности оланзапина и галоперидола [5], при этом качество жизни с учетом возраста пациентов во время терапии СТД оказалось в 1,27 раз выше [6]. Соотношение качество-цена у СТД оказалось меньше лишь по сравнению с двумя ААП — кветиапином и рисперидоном, значительно превосходя таковоеу других ААП [5].В меньшей степени, чем классические и другие ААП, СТД угнетает двигательную активность, индуцирует каталепсию и реже вызывает появление ЭПС. Способен вызывать дозозависимую гипотензию и рефлекторную тахикардию. В редких случаях отмечается повышение уровня пролактина [7].

Механизм действия

СТД оказывает антипсихотическое действие, селективно блокируя (характеризуется высокой аффинностью) 5-НТ2А-серотониновые, D_2-дофаминовые, α_1-адренергические и в меньшей степени D_3- и D_4-ддофаминовые и 5-HT_6 серотониновые рецепторы ЦНС. Не обладает способностью взаимодействовать с М-холинергическими и β_1-, β_2-адренергическими рецепторами. Подавляет бред, галлюцинации, уменьшает чувство страха, ослабляет агрессивность [2,8].

Лекарственные формы

СТД выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозировках 4, 12, 16, 20 мг [9].

Фармакокинетика

СТД хорошо всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация достигается примерно через 10 часов после перорального приема. СТД примерно на 99,5% связывается с белками ПК, в основном с альбумином и α_1-кислым гликопротеином. СТД хорошо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Метаболизируется в печени с участием ферментов CYP2D6 и CYP3A4, образуя при этом неактивные метаболиты: дигидрос СТД (окисление имидазолидинилового кольца) и норс СТД (N-деалкилирование). Является ингибитором CYP2D6. Концентрации дигидро СТД и норсСТД составляют приблизительно 80% и 40% соответственно от исходного вещества в равновесном состоянии. Период полувыведения СТД составляет приблизительно 3 дня. Преимущественно выводится с фекалиями, только 4% препарата и его метаболитов выводятся через почки [2, 10, 11].

Фармакогенетика

В настоящее время основные направления исследования фармакогенетики СТД сосредоточены на изучении фармакогенетических маркеров безопасности препарата в отношении развития сердечно-сосудистых НР (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры безопасности СТД

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Цитохром P450 2D6	*CYP2D6*	*CYP2D6**4A, *CYP2D6**4B	Носительство генотипа *CYP2D6* B/B (гаплотипы *CYP2D6**4A и *CYP2D6**4B) ассоциировано с уменьшением клиренса СТД по сравнению с распространенным генотипом. Метаболический профиль способен влиять на риск развития синдрома удлиненного интервала QT	12, 13
Kv11.1 Субъединица потенциал-зависимого калиевого канала	*KCNH2*	НД	СТД ингибирует экспрессию гена *KCNH2*, удлиняя интервал QT, и повышает риск смерти от заболеваний ССС	14

Ген *CYP2D6* Среди здоровых волонтеров носители генотипа *CYP2D6*B/B (гаплотипы *CYP2D6**4A и *CYP2D6**4B) демонстрировали меньшие значения клиренса СТД по сравнению с носителями распространенного генотипа [13]. Значение клиренса СТД способно прямопропорционально влиять на риск развития синдрома удлиненного интервала QT (табл. 1) [14].

Ген *KCNH2* СТД ингибирует экспрессию гена *KCNH2* (или *HERG*), тем самым удлиняя интервал QT и увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1)[15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lindström E., Levander S.Sertindole: efficacy and safetyinschizophrenia//ExpertOpinionon Pharmacotherapy. 2006;7(13):1825–34. doi:10.1517/14656566.7.13.1825.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Сердолект®, согласованная с Минздравом России 25.10.2017 г., регистрационный номер-ЛС-000615
3. Muscatello M.R.A., Bruno A., MicaliBellinghieri P., Pandolfo G., Zoccali R.A.Sertindole in schizophrenia: efficacy and safety issues // Expert Opinion on Pharmacotherapy; 2014;15(13):1943–53. doi:10.1517/14656566.2014.947960.
4. Moore N., Hall G., Sturkenboom M., Mann R., Lagnaoui R., Begaud B. Biases affecting the proportional reporting ratio (PRR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole // Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 2003;12(4):271–81. doi:10.1002/pds.848.
5. Launois R., Graf von der Schulenberg M., Knapp M. R. J., Toumi M. Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol: a comprehensive model // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 1998;2: 79-86.doi:10.1046/j.1524-4733.1998.1100303.x.
6. Lee T.J., Lee H.J., Park B.H., Yang B.M. Cost-effectiveness of sertindole among atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in South Korea //Value in health regional issues. 2012;1(1): 59-65.doi:10.1016/j.vhri.2012.03.015.
7. Van Kammen D.P., McEvoy J.P., Targum S.D., Kardatzke D., Sebree T.B. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia // Psychopharmacology. 1996; 124(1-2): 168-175. doi:10.1007/bf02245618.
8. Hyttel J., Arnt J., Costall B., Domeney A., Dragsted N., Lembøl H.L. et al. Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole // Clinical Neuropharmacology. 1992; 15: 267-268.doi:10.1097/00002826-199201001-00139
9. Регистрационное удостоверение препарата Сердолект ® с сайта Государственного реестра лекарственных средств (http://grls.rosminzdrav.ru/ Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8f4699af-1b1a-441e-b2f9-1c06985658e0&t=)
10. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics // The Journal of clinical psychiatry. 1996.57(11): 12-25.PMID: 8941167.
11. Wong S.L., Linnen P., Mack R., Granneman G.R. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers// Biopharmaceutics & Drug Disposition. 1997; 18(6):533-41.doi:10.1002/(sici)1099-081x(199708)18:6<533::aid-bdd42>3.0.co;2-j.
12. Wong S.L., Menacherry S., Mulford D., Schmitz P.J., Locke C., Granneman G.R. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function // European journal of clinical pharmacology. 1997; 52(3):223-227. doi:10.1007/s002280050278.
13. Dorado P., Berecz R., Peñas-LLedó E. M., LLerena A. Antipsychotic drugs and QTc prolongation: the potential role of CYP2D6 genetic polymorphism //Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2007; 3(1): 9-19. doi:10.1517/17425255.3.1.9.
14. Van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H.C. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation // British Journal of Clinical Pharmacology; 2010; 70(1): 16–23. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x.

6.12. Фармакогенетика сульпирида

Сульпирид (СПД) — ЛС из группы АПI генерации (типичных) (в некоторых источниках СПД относят к атипичным), является производным бензамида. СПД избирательно связывается с центральными и периферическими D_2 и D_3-рецепторами. Одной из характеристик СПД является его бимодальная активность, поскольку он обладает как антидепрессивными, так и антипсихотическими свойствами [1].В качестве антипсихотического средства СПД показан для лечения шизофрении с выраженными аутистическими и аффективными симптомами. Широкий диапазон терапевтических доз и отсутствие седативного эффекта низких доз СПД могут быть полезны для поддерживающей терапии пациентов с шизофренией, находящихся на амбулаторном лечении. СПД демонстрирует спектр клинической активности, который отличается от такового у обычных АП с седативными эффектами, преобладающими при более высоких дозах, и активирующими эффектами при более низких дозах[2]. Было высказано предположение, что СПД может быть более эффективным, чем такие препараты, как хлорпромазин и галоперидол, при лечении негативных симптомов шизофрении[3], данный эффект препаратапроявляется при использовании низких доз [4]. Высокие дозы СПД эффективны как для негативных, так и для продуктивных симптомов (бред, галлюцинации). Такие ЛС, как хлорпромазин, могут вызывать сухость во рту, запоры, задержку мочи (антихолинергические эффекты), тремор, ригидность, беспокойство, паркинсонизм (экстрапирамидные эффекты) и седативный эффект (антигистаминные эффекты) [5]. СПД обладает меньшими НР по сравнению с этими препаратами [3]. Однако известно, что-СПД, как и другие бензамидные АП, связан с высоким риском повышения уровня гормона пролактина в крови, что может привести к ряду НР, таких как нарушение менструального цикла, гинекомастия у мужчин, галакторея, нарушение фертильности, импотенция и боль в груди[6]. СПД был разработан во Франции в середине 1960-х годов и с того времени использовался для лечения шизофрении [7]. У СПД также есть другие спектры применения, включая применение при язвенной болезни желудка, рвоте и головокружении[8].

Механизм действия

Специфический механизм действия СПДв настоящее время до конца не изучен.Тем не менее известно, что препарат является селективным антагонистом рецепторов дофамина (D_2 и D_3) и серотонина (5-НТ1А). Антагонизм к 5-НТ1А преобладает в дозировке СПД, превышающей 600 мг в сутки. В дозах от 600 до 1600 мг СПД проявляет умеренную седативную и антипсихотическую активность. В низких дозах (в частности, от 50 до 200 мг в день) его характерной особенностью является антагонизм к пресинаптическим ингибиторам дофаминовых и серотониновых рецепторов, что объясняет некоторую антидепрессивную активность и стимулирующий эффект. Кроме того, это уменьшает головокружение [9]. Было показано, что бензамидныеАП (включая СПД, амисульприд и сультоприд) активируют гамма-гидроксибутиратный (ГОМК) рецептор *invivo* в терапевтических концентрациях [9]. В исследовании на крысах показана способность СПД активировать рецепторы ГОМК [10]. ГОМК обладает антипсихотическими свойствами.Обнаружено, что СПД, наряду с клозапином, активирует деметилирование ДНК в ГМ [11]. Препарат не оказывает клинически значимого влияния на рецепторы норэпинефрина, ацетилхолина, серотонина, гистамина или гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [12].

Лекарственные формы

СПДназначается перорально и парентерально, выпускается в виде капсул по 50 и 100мг, таблеток 200мг, 0,5% раствора для приема внутрь по 100мл, а также 5% раствора по 2мл для внутримышечных инъекций. Дозировка препарата зависит от расстройства.При тревоге СПД принимается перорально: 50–300 мг в день, разделенные на 1–3 дозы, для кратковременного применения (например, до ~ 4 недель). При депрессииначальная доза препарата составляет 50–150 мг, разделенная на 1–3 дозы. Далее постепенно увеличивают до обычной дозы в 150–300 мг в день в 3 приема. При шизофрении обычная рекомендация по дозированию для острых симптомов составляет 200–1000 мг/сут. Максимальная рекомендуемая суточная доза варьируется в зависимости от колеблется от 1600 до 2400 мг в день. Суточные дозы более 2400 мг не показали повышения эффективности [13].

Фармакокинетика

Пиковые уровни СПД в ПК достигаются через 3–6 часов после перорального приема. Период полувыведения из составляет около 8 часов. Примерно 40% СПД связано с белками ПК. 95% соединения выводится с мочой и калом в неизмененном виде [14].Низкая пероральная биодоступность СПД, вероятно, обусловлена его неполной абсорбцией из ЖКТ. Пища имеет тенденцию уменьшать желудочно-кишечную абсорбцию СПД, также, как и ЛС, повышающие pH в желудке. Распределение и устранение следуют линейной фармакокинетике. СПД имеет низкую растворимость в липидах и плохо проникает в спинномозговую жидкость. Медленный метаболизм и высокий почечный клиренс приводит к накоплению СПД у пациентов с почечной дисфункцией [2].

Фармакогенетика

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности СПД изучены недостаточно. В совокупности с оригинальным фармакологическим профилем и малоизученным механизмом действия, данный факт делает препарат перспективным для фармакогенетических исследований.

Ген *HTR2 C* Несмотря на то, что СПД, по имеющимся данным, не оказывает воздействие на рецептор серотонина подтипа 2С, показано, что носители аллелиС (rs3813929) в промоторном регионе гена *HTR2C* предрасположены к более выраженному набору веса при приеме СПД, чем носители аллелиТ [12]. Пациенты – носители аллели С при лечении СПД в режиме монотерапии чаще превышали порог 7% прибавки в весе, что позволяет предположить протективную роль носительства аллели Т (табл. 1).

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности СПД

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
5-HTR2C	rs3813929 –759C/T	5-HT2C-рецептор	Носительство аллели Т ассоциировано с низким риском развития АИНВ	15
COMT	rs4680 (Val158 Met)	Катехол-о-метилтрансфераза COMT	Носители аллели Val158 склонны к более выраженным изменениям ЭЭГ (элекроэнцефалограммы): FRN (feedback-relatednegativity); ERN (error-relatednegativity)	16
SLC22 (OCT1)	*OCT1* * 2	Семействокатионных транспортеров SLC22	Поглощение СПД ниже в клетках с нарушенной функцией переносчика	17
	OCT1 * 6			

Ген *COMT* Выявлено, что СПД способен влиять на такие показатели ЭЭГ, как ERN (error-related-negativity) и FRN (feedback-relatednegativity). Первая может рассматриваться как маркер стресса [16]. Носители аллели Val158(rs4680) демонстрировали более выраженные изменения в структуре перечисленных выше параметров ЭЭГ (табл. 1).

Ген *OCT1* Межиндивидуальные изменения в активности транспорта препарата через структуры ГЭБ могут влиять на его концентрацию в непосредственном месте воздействия и, как следствие, могут повлиять на эффективность терапии СПД [17]. Кроме того, переносчики ксенобиотиков обнаружены и в таких органах, как кишечник, печень и почки, что в свою очередь может влиять на всасывание, распределение и выведение СПД. Авторы изучали поглощение амисульприда и СПД переносчиками катионов семейства SLC22:OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 и OCTN2. Было установлено, что амисульприд транспортируется всеми пятью исследованными переносчиками. Напротив, СПД транспортировался только OCT1 и OCT2.У носителей аллельных вариантов *OCT1**2 и *6 значительно снижался транспорт СПД к тканям(табл. 1) [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soares B.G., Fenton M., Chue P. Sulpiride for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999(1).doi:10.1002/14651858.cd001162.

2. Wagstaff A.J., Fitton A., Benfield P. Sulpiride // Cns Drugs. 1994;2(4):313-33.doi:10.2165/00023210-199402040-00007.

3. Gerlach J. New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects // Schizophrenia Bulletin. 1991;17(2):289–309.doi:10.1093/schbul/17.2.289.

4. Petit M., Zann M., Colonna L. Controlled study of the disinhibiting effect of low doses of sulpiride in severe schizophrenic psychoses //L'Encephale. 1984;10(1):25-8. doi:10.1192/bjp.150.2.270a.

5. Adams C.E., Awad G.A., Rathbone J., Thornley B., Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(1).doi:10.1002/14651858.cd000284.pub3.

6. Weizman A., Maoz B., Treves I., Asher I., Ben-David M. Sulpiride-induced hyperprolactinemia and impotence in male psychiatric outpatients // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 1985;9(2):193-8.doi:10.1016/0278-5846(85)90082-x.

7. Carrère J. Study of the effects of sulpiride on the mental state of 40 mental patients // InAnnales medico-psychologiques 1968 2(4):560-574.doi:10.1016/j.amp.2010.08.010.

8. Bratfos O., Haug J.O. Comparison of sulpiride and chlorpromazine in psychoses: A DOUBLE-BLIND MULTICENTRE STUDY // Acta PsychiatricaScandinavica. 1979;60(1):1-9.doi:10.1111/j.1600-0447.1979.tb00259.x.

9. Maitre M., Ratomponirina C., Gobaille S., Hodé Y., Hechler V.Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics //Eur J Pharmacol. 1994; 256(2): 211–4. doi:10.1016/0014-2999(94)90248-8.

10. Ratomponirina C., Gobaille S., Hodé Y., Kemmel V., Maitre M.Sulpiride, but not haloperidol, up-regulates gamma-hydroxybutyrate receptors in vivo and in cultured cells //Eur J Pharmacol. 1998; 346(2–3): 331–7. doi:10.1016/S0014-2999(98)00068-5.

11. Dong E., Nelson M., Grayson D.R., Costa E., Guidotti A.Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105(36): 13614–13619. doi:10.1073/pnas.0805493105.

12. Rama Rao V.A., Bailey J., Bishop M., Coppen A. A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride // Psychopharmacology. 1981; 73(1): 77–80.doi:10.1007/bf00431106.

13. Pitre D., Stradi R., Nathansohn G. Sulpiride // InAnalytical Profiles of Drug Substances 1988; 17: 607-641. doi:10.1016/s0099-5428(08)60227-0.

14. Imondi A.R., Alam A.S., Brennan J.J., Hagerman L.M. Metabolism of sulpiride in man and rhesus monkeys // ArchivesInternationalesdePharmacodynamieetdeTherapie. 1978; 232(1):79-91. PMID:96745.

15. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B. Association of antipsychotic druginduced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism // The Lancet. 2002; 359(9323): 2086-7.doi:10.1016/s0140-6736(02)08913-4.

16. Mueller E.M., Burgdorf C., Chavanon M.L., Schweiger D., Hennig J., Wacker J., Stemmler G. The COMT Val158Met polymorphism regulates the effect of a dopamine antagonist on the feedback-related negativity // Psychophysiology. 2014;51(8):805-9.doi:10.1111/psyp.12226.

17. Dos Santos Pereira J.N., Tadjerpisheh S., Abed M.A., Saadatmand A.R., Weksler B., Romero I. A. et al. The Poorly Membrane Permeable Antipsychotic Drugs Amisulpride and Sulpiride Are Substrates of the Organic Cation Transporters from the SLC22 Family // The AAPS Journal. 2014; 16(6): 1247–1258. doi:10.1208/s12248-014-9649-9.

6.13. Фармакогенетика тиаприда

Тиаприд (ТПД) —АПII генерации (ААП) из группы замещенных бензамидов, химически и функционально аналогичный сульпириду. ТПД применяют для терапии дискинетических нарушений (хорея, тики, инволюционные психомоторные нарушения), реактивных расстройствах поведения, головных болях нейрогенного происхождения, а также при психомоторном возбуждении и абстинентном синдроме у пациентов, страдающих алкоголизмом или наркоманией [1].Как и многие замещенные бензамиды, ТПД специфически блокирует дофаминовые рецепторы в мозге. Он имеет сродство к дофаминовым рецепторам D_2 и D_3 [2,3]. Установлено, чтоу ТПД серьезные НР менее выражены, чем у галоперидола [4].ТПД впервые был синтезирован в 1972 году во Франции и после клинических испытаний был разрешен в США, Европе и СССР [5].Распространенные НРТПДвключают утомляемость, повышение аппетита с последующим увеличением веса и умеренную гиперпролактинемию [6, 7, 8]. ТПД не влияет на когнитивные функции [9], не зарегистрированы значимые изменения интервала QT[10]. ТПД относительно редко вызывает экстрапирамидные симптомы [11, 12]. Хотя он считается безопасным ЛС, он, как и сульпирид, противопоказан пациентам в возрасте до 18 лет, что обусловлено наличием такого НР, как гиперпролактинемия[13, 14].

Механизм действия

ТПД является антагонистом дофаминовых рецепторов D_2 и D_3. Он более селективен, чем другие АП, такие как галоперидол и рисперидон, которые не только нацелены на четыре из пяти известных подтипов дофаминовых рецепторов (D_1- D_4), но также блокируют рецепторы серотонина (5-HT2A, 5-HT2C), α1- и α2-адренергические и гистаминовыеН1-рецепторы [12].ТПД проявляет относительно высокую селективность для лимбических областей[15].Эффективность препарата в отношении рецептора D_2 является умеренной, 80% рецепторов заняты даже в присутствии избыточных концентраций ТПД[16].

Лекарственные формы

ТПД доступен для перорального приема в виде таблеток, а также для внутривенного и внутримышечного введения в формеинъекций [1]. Жидкая пероральная форма доступна для пожилых пациентов с трудностями при жевании твердых веществ [18].Для лечения делирия при алкогольной абстиненции рекомендуемая доза ТПДсоставляет от 400 до 1200 мг/сут [19]. Рекомендуемые дозы для лечения возбуждения и агрессивности составляют от 200 до 300 мг/сут. Для пациентов с почечной недостаточностью требования к дозе ТПД должны быть скорректированы в соответствии с частотой клиренса креатинина: ежедневные дозы должны быть уменьшены вдвое для пациентов с частотой клиренса креатинина 11–20 мл/мин и снижены на 75% для тех, у кого частота клиренса 10 мл/мин [1].

Фармакокинетика

ТПД быстро всасывается после перорального и парентерального введения. При пероральномприеме около 75% пиковой концентрации в ПК достигаются через 0,5 часа, а после внутримышечного введения — примерно через 1 час.ТПД минимально метаболизируется, и 70% препарата выводится в неизмененном виде с мочой в течение 24 часов с низкой концентрацией N-оксида и N-моно-деэтилированных метаболитов [16]. Период полувыведения после первой пероральной дозы составляет около 4 часов (диапазон: от 2,6 до 5,3 часа). Хотя это довольно короткий период полувыведения, необходимо учитывать, что связывание с рецепторами в мозге имеет значительно более длительную продолжительность[16].

Фармакогенетика

Фармакогенетика ТПД на сегодняшний день изучена мало. В литературе встречаются единичные исследованияданного препарата (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры эффективности ТПД

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
DRD2	rs6276	Дофаминовый рецептор D2	Носителям генотипа AA требуются большие дозы препарата	21
	rs71653615		Носительство генотипов AG и GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	22

Ген*DRD2* Ген *DRD2*кодируетдофаминовый рецептор D2, который является мишенью для многих АП [20]. Установлено, что пациентам – носителям генотипа AA (rs6276)требовались значительно большие дозы ТПД, чем носителям альтернативных генотипов [21]. Установлено, что терапия ТПД была более эффективна у носителей генотипаAG и GG(rs71653615). Во время комбинированной 9-дневной детоксикационной терапии и психотерапии, ориентированной на купирование абстинентного синдрома, зависимые от алкоголя пациенты, носители генотипов AG или GG, нуждались в меньших дозах ТПДдля достижения клинически значимого эффекта. Кроме того, у той же группы пациентов (носители генотипов AG или GG) демонстрировали менее выраженные тревожные и депрессивные нарушения при поступлении и через две недели[22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peters D.H., Faulds D. Tiapride. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of alcohol dependence syndrome // Drugs. 1994; 47 (6): 1010–1032.doi:10.2165/00003495-199447060-00009.
2. Jenner P., Elliott P.N.C., Clow A, Reavill C., Marsden C.D. Acomparison of in vitro and in vivo dopamine receptor antagonism produced by substituted benzamide drugs // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1978; 30(1): 46–48. doi:10.1111/j.2042-7158.1978.tb13151.x.
3. Sokoloff P., Giros B., Martres M.P., Bouthenet M.L., Schwartz J.C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics // Nature 1990; 347(6289):146-151. doi:10.1038/347146a0.
4. Robert P.H., Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride // European Psychiatry. 2001; 16: 42–47.doi:10.1016/s0924-9338(00)00527-7.
5. Basov A.N. Tiapride: Therapeutic possibilities of its use in narcology, gerontopsychiatry, and in the treatment of Tourette's syndrome // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;5(3):64-70. doi:10.14412/2074-2711-2013-2344.
6. Eggers C., Rothenberger A., Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride // European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences. 1988; 237(4): 223–229.doi:10.1007/bf00449911.
7. Meisel A., Winter C., Zschenderlein R., Arnold G. Tourette syndrome: Efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride // Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society. 2004; 19(8): 991–992. http://dx.doi:10.1002/mds.20218.
8. Muller-Vahl K.R. The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome // Der Nervenarzt. 2007; 78(3): 264-271. http://dx.doi:10.1007/s00115-006-2131-x.
9. Roessner V., Rothenberger A. Pharmacological Treatment of Tics // Tourette Syndrome. 2013; 1: 524–52. doi:10.1093/med/9780199796267.003.0024.
10. Do¨pfner M., Roessner V., Baetz K., Rothenberger A.Ticsto¨rungen – leitfaden kinder- und jugendpsychotherapie //Go¨ttingen: Hogrefe. 2009.
11. Sanger D.J., Perrault G., Schoemaker H., Scatton B. In: Judd LL, Saletu B, Filip V, Eds. Basic and clinical science of mental and addictive disorders // The pharmacological properties of tiapride. Basel: Karger, 1997. - 301 p. 241-243. ISBN 3 8055-6385-X.
12. Scatton B., Cohen C., Perrault G., Oblin A., Claustre Y., Schoemaker H., Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride // European Psychiatry. 2001; 16: 29–34. doi:10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
13. Perényi A., Arató M., Bagdy G., Frecska E., Szücs R. Tiapride in the treatment of tardive dyskinesia: a clinical and biochemical study // The Journal of Clinical Psychiatry. 1985; 46(6): 229–231.PMID:2860098.
14. Fitzgerald P., Dinan T.G. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article // Journal of Psychopharmacology. 2008; 22 (2): 12–19. doi:10.1177/0269216307087148.
15. Bischoff S., Bittiger H., Delini-Stula A., Ortmann R. Septo-hippocampal system: target for substituted benzamides // European Journal of Pharmacology. 1982; 79 (3–4): 225–232.doi:10.1016/0014-2999(82)90628-8.
16. Dose M., Lange H.W. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes //Pharmacopsychiatry. 2000; 33(1): 19–27. doi:10.1055/s-2000-7964.
17. Fan X., Wang S., Li Z., Liu P., Yu Y. Chang L. Electrochemiluminescence Sensor for the Detection of Tiapride Hydrochloride with Chitosan-Ru(bpy)32+-SiO2NPs/MCNT/Nafion Modified Electrode // Journal of the Brazilian Chemical Society.2016; doi:10.5935/0103-5053.20160174.
18. Canal M., Desanti C.R., Santoni J.P. A new oral formulation of tiapride (drops): pharmacokinetic profile and therapeutic applications //Clinical Drug Investigation. 1998; 15(5): 455–460.doi:10.2165/00044011-199815050-00010.
19. LaboratoiresDelagrangeSynthelabo, tiapride prescribing information // France, 1993.
20. Seeman P., Chau-Wong M., Tedesco J., Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1975; 72(11): 4376–4380. doi:10.1073/pnas.72.11.4376.
21. Lucht M., Samochowiec A., Samochowiec J., Jasiewicz A., Grabe H.J., Geissler I., Bieńkowski P. Influence of DRD2 and ANKK1 genotypes on apomorphine-induced growth hormone (GH) response in alcohol-dependent patients // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010; 34(1): 45–49.doi:10.1016/j.pnpbp.2009.08.024.
22. Lucht M.J., Kuehn K.U., Schroeder W., Armbruster J., Abraham G., Schattenberg A. et al. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal // Pharmacogenetics. 2001;11(8):647–653.PMID:11692072.

6.14. Фармакогенетика трифлуоперазина

Трифлуоперазин (ТФП) – производное фенотиазинового ряда, АП Iпоколения, сочетающий выраженную антипсихотическую активность с умеренным растормаживающим и стимулирующим эффектами. Известен в РФ под торговым названием Трифтазин. Основным показанием к применению является шизофрения. Также в виде кратковременного курса используется в случае генерализованного тревожного расстройства, однако целесообразность и эффективность такого подхода к терапии данного расстройства остается неоднозначной [1, 2]. ТФП оказывает выраженное седативное действие, показан при галлюцинаторных и галлюцинаторно-бредовых состояниях [3]. Считается, что по антипсихотической активности ТФП лишь незначительно уступает галоперидолу и трифлуперидолу; в тоже время убедительных доказательств того, что при терапии шизофрении данный препарат показывает эффективность выше, чем другие аналоги (хлорпромазин и хлорпротиксен) нет [4]. Установлено низкое качество доказательной базы для ТФП в отношении плацебо-контроля: недостаточен уровень доказательности положительной динамики по сравнению с плацебо. Аналогичная ситуация наблюдается с риском возникновения рецидивов во время терапии [5]. Тем не менее указывается на достаточную эффективность применения ТФП при инволюционных (органических) и алкогольных психотических расстройствах, при параноидной форме шизофрении [6].

Впервые ТФП был запущен в производство в 1996 году на основе отечественной технологии[7]. Частота назначения ТФП в среднем составляет 30 на 100 000 человек населения в год (вдвое реже галоперидола).На данный момент наблюдается тенденция к снижению популярности препарата. [8]. Использование ТФП во многих странах Европы значительно сократилось. Основной причиной явилось частое развитие тяжелых форм ранней и поздней дискинезии, а также злокачественного нейролептического синдрома по сравнению с другими АП [9]. Показано, что более 60% пациентов, получающих ТФП, страдают от различных форм ЭПР, чаще всего развиваются дискинезии: тризм и кривошея. Оказывая влияние на ионный баланс, ТФП способен нарушать сердечный ритм [10] и снижать судорожный порог [11].

Механизм действия

ТФП оказывает воздействие на продуктивную симптоматику, проявляя антагонизм к D_1- и D_2-дофаминовым рецепторам в мезокортикальном и мезолимбическом путях [3, 12]. Антагонизм к α_1-адренорецепторам также свойственен данному препарату [13], тогда как холинолитический эффект выражен минимально [14]. ТФП является ингибитором кальмодулина, вследствие чего возможно повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме [15]. Проявляет агонизм к рианодин-чувствительному каналу Ca^{2+} [16].

Лекарственная форма

ТФП выпускают в основном в форме гидрохлорида, гидрофильной гигроскопической субстанции, хорошо растворимой в воде [17]. Назначают ТФП преимущественно внутрь в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (по 5 и 10 мг) [18]. Существует раствор в ампулах для внутримышечного введения 2 мг/мл (по 1 мл).

Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается неполностью, большая часть связывается с белками ПК. Пиковая концентрация в ПКдостигается в среднем через 2,5 ч [19]. ТФП метаболизируется в печени, преимущественно изоферментами CYP2D6 и CYP1A2 цитохрома P450, однако стоит заметить, что точных данных по метаболическим путям ТФП нет [20]. Период полувыведения зависит от фармакогенетического профиля пациента и может варьировать от 10 до 30 ч, составляя для БМ в среднем 12,5 ч [19]. ТФП является субстратом для УДФ-глюкуронилтрансферазы и экскретируется в форме аддукта почками [21,22].

Фармакогенетика

В последнее десятилетие предпринимается попытка оценить индивидуальную безопасность и эффективность терапии ТФП. В настоящее время можно выделить следующие направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности терапии ТФП:

1) Фармакогенетические маркеры риска развития ТФП-индуцированной тардивной дискинезии: гены катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), β-арестина 2 (*ARRB2*), изоформцитохрома P450 (*CYP2D6*), оксид-дисмутазы (*MNSOD*), глутатион-S-трансферазы (*GSTP1*), УДФ-глюкуронилтрансферазы (*UGT1A4*).

2) Фармакогенетические маркеры риска развития ТФП-индуцированногосиндрома удлиненного интервала QT и нарушение сердечного ритма: гены изоформцитохрома Р450 (*CYP1A2*), глутатион-S-трансферазы (*GSTT1, GSTZ1*).

1. Фармакогенетические маркеры риска развития ТФП-индуцированной тардивной дискинезии

В исследовании AlHadithy A. F. Y. и соавт. частота встречаемости ТД у пациентов с шизофренией, получавших терапию ТФП, оказалась вдвое больше, чем у получавших хлорпромазин и хлорпротиксен, и втрое больше, чем у принимавших тиоридазин и зуклопентиксол. ТФП занял второе место, уступив только галоперидолу. Основное внимание авторы уделяют изучению генов, кодирующих ферменты нейрональной антиоксидантной системы, нарушения в которой приводят к оксидативному стрессу и последующей нейродегенерации с исходом в ТД. Исследование проводилось среди пациентов из Сербии. Так, среди носителей *105Val*-аллели ОНВ Ile105Val гена глутатион-S-трансферазы P1 (*GSTP1*) риск развития ТД был значительно меньше, что позволило авторам предположить протективную роль данной аллели. ОНВ Ala-9Val гена магний супероксид-дисмутазы (*MNSOD*) также был ассоциирован с ТД (однако только одной конкретной формы: орофациолингвальной) [23] (табл.1).

Опосредуя D_2-рецепторный сигналинг, β-аррестин принимает непосредственное участие в развитии антипсихотического эффекта. Установлено, что носительство аллелиТОНВ rs1045280 (Ser280Ser) гена *ARRB2* ассоциировано с высоким риском развития ТД в китайской популяции [26].

В случае носительства ОНВ гена *COMT*, в подгруппе ТФП ассоциации с ТД выявлено не было [27]. Выше была указана возможность участия CYP2D6 в метаболизме ТФП [33]. Выявлено, что носительство аллели*CYP2D6**4 было ассоциировано с высоким риском развития ЭПР при терапии АП[28].

Таблица 1
Фармакогенетические аспекты безопасности терапии ТФП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Глутатион-S-трансфераза	*GSTP1*	rs1695 NG_012075.1:g.6624A>G (Ile105Val)	Носительство аллелиG (105Val-) ассоциировано с низким риском развития ТД	23
	GSTT1	rs366631 T>C *GSTT1**1/*0	Носительство генотипа GSTT1*0/*0(TT) ассоциировано с высоким риском развития удлинения интервала QT	24
	GSTZ1	НД	Нет ассоциации с риском развития удлинения интервала QT	25
Магний супероксид-дисмутаза	*MnSOD*	Ala-9Val	У гетерозигот риск ТД повышен	23
β-аррестин	*ARRB2*	rs1045280 NC_000017.10:g.4622638C>T (Ser280Ser)	Носительство аллелиТассоциировано высоким риском развития удлинения интервала QT и ТД	26
Катехол-О-метилтрансфераза	*COMT*	rs4680 NP_000745.1:p.Val158Met	Нет ассоциации с ТД	27
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	rs3892097 *CYP2D6**4 NG_008376.4:g.6866G>A	У *4-гомозигот повышен риск развития ТД	28
УДФ-глюкуронил-трансфераза	*UGT1A4*	rs6755571 UGT1A4*2, NP_009051.1:p. Pro24Thr	Носительство аллели *2ассоциировано с низкой активностью фермента	29
		rs2942857 NC_000004.11:g.69687987C>A	Носительство генотипаСС ассоциировано с повышенной активностью фермента	30
Гомолог F0F1-АТФ синтазы Saccharomycescerevisiae	*НД*	TFP1408	Ассоциация с повышенным током Ca^{2+} в клетку	15
Фермент CYP1A2	*CYP1A2*	rs762551 *CYP1A2**1F NG_008431.2:g.32035C>A	Носительство *1F ассоциированос высоким риском развития удлиненного интервала QT	31
				32

УДФ-глюкуронилтрансфераза также принимает участие в конъюгации ТФП. Показано, что активность клиренса ТФП зависит от генотипа пациента: носительство *UGT1A4**2 (70C>A) было ассоциировано со пониженной активностью фермента [29]. Носительство генотип ССОНВ rs2942857 этого же гена был ассоциирован с повышенной активностью фермента [30] Статистически значимая ассоциация была получена для аналога RO5263397, в метаболизме ТФП данная аллель имела лишь предрасполагающее значение.

2. Фармакогенетические маркеры риска развития ТФП-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и нарушение сердечного ритма

ТФП является антагонистом кальмодулина (CaM), способен влиять на Ca^{2+}-связывающую способность кальсеквестрина (CSQ), также он проявляет агонизм к рианодиновым рецепторам (RyR) [16]. Белки CaM и CSQ являются модуляторами высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах желудочков. *Invitro* была выявлена ассоциация для ОНВ TFP1408 у *Saccharomycescerevisiae*со значительным повышением пропускающей способности Ca^{2+} в клетку. Данный вариант рассматривается авторами как гомологичный таковому для человеческой F0F1-АТФ синтазы [15].

В метаболизме ТФП принимает участие также фермент CYP1A2 [34]. Носительство аллели *CYP1A2**1F было ассоциировано с АП-индуцированным синдромом удлиненного интервала QTc. После разделения на подгруппы (в т. ч. ТФП), ассоциация осталась статистически значимой [31]. Ассоциация для данной аллели согласуется с таковой в аналогичном исследовании [32]. Сообщается, что носительство ОНВ гена глутатион S-трансферазы (*GSTT1*) при терапии ТФП также может иметь влияние на продолжительность QTc интервала [24].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baldwin D.S., Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2005; 8(2): 293-302. doi:10.1017/S1461145704004870.
2. Mendels J., Krajewski T. F., Huffer V., Taylor R. J., Secunda S., Schless A. et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine // J Clin Psychiatry journal. 1986; 47(4): 170-174. PMID 3514583.
3. Marques L., Soares B., Silva de Lima M. Trifluoperazine for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004. doi:10.1002/14651858.cd003545.pub2.
4. Tardy M., Dold M., Engel R., Leucht S. Trifluoperazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. doi:10.1002/14651858.cd009396.pub2.
5. Koch K., Mansi K., Haynes E. Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. doi:10.1002/14651858.CD010226.pub2.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012. — 1216с. ISBN 978-5-7864-0218-7
7. Уткин В. В. Завод у Двуречья. Кирово-Чепецкий химический комбинат: строительство, развитие, люди. Киров: ОАО «Домпечати — Вятка», 2006. — 141–145 с. ISBN 5-85271-250-7.
8. Marston L., Nazareth I., Petersen I., Walters K., Osborn D. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study // BMJ Open. 2014; 4(12): e006135. doi:10.1136/bmjopen-2014-006135.
9. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний: монография. М.: Медицина, 1974.— 472 с.ISBN 978-5-94651-037-7.
10. Губский Ю. И. и др. Лекарственные средства в психофармакологии. Киев: Здоров'я, 1997.—288 с. ISBN 5-311-00922-5, 966-7300-04-8.
11. HedgesD., JeppsonK., WhiteheadP. Antipsychoticmedicationandseizures: areview //DrugsofToday. 2003; 39(7): 551–7. doi:10.1358/dot.2003.39.7.799445.
12. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1996; 8(2): 223–6. doi:10.1176/jnp.8.2.223.
13. Huerta-Bahena J., Villalobos-Molina R., García-SáinzJ.A.Trifluoperazine and chlorpromazine antagonize alpha 1- but not alpha2- adrenergic effects // Molecular Pharmacology. 1983; 23 (1): 67–70. PMID 6135146.
14. Ebadi M. S. Trifluoperazine Hydrochloride CRC desk reference of clinical pharmacology (illustrated ed.). CRC Pres. – 1998. ISBN 978-0-8493-9683-0.
15. Shih C.K., Wagner R.O., Feinstein S.A., Kanik-Ennulat C.Y., Neff N.O. A dominant trifluoperazine resistance gene from Saccharomyces cerevisiae has homology with F0F1 ATP synthase and confers calcium-sensitive growth // Molecular and Cellular Biology. 1988;8(8):3094-103. doi:10.1128/mcb.8.8.3094.
16. Qin J., Zima A.V., Porta M., Blatter L. A., Fill M. Trifluoperazine: a rynodine receptor agonist // PflügersArchiv-European Journal of Physiology. 2009; 458(4): 643-651. doi:10.1007/s00424-009-0658-y.
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Trifluoperazine, CID=5566, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trifluoperazine (accessed on Aug. 1, 2019)
18. Sandoz Inc. Trifluoperazine hydrochloride tablets prescribing information. Princeton, NJ; 2010 Sep. Dailymed. nlm.nih.gov. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=662f11ca-cf1e-41fd-9b2a-11a23d1f6290 (accessed Aug. 26, 2019)

19. Midha K.K., Korchinski E.D., Verbeeck R.K., Roscoe R.M., Hawes E.M., Cooper J.K. et al. Kinetics of oral trifluoperazine disposition in man // British journal of clinical pharmacology. 1983; 15(3): 380-382. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb01515.x.

20. Gunes A., Dahl M. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms // Pharmacogenomics. 2008;9(5):625-637. doi:10.2217/14622416.9.5.625.

21. Uchaipichat V., Mackenzie P.I., Elliot D.J., Miners J.O. Selectivity of substrate (trifluoperazine) and inhibitor (amitriptyline, androsterone, canrenoic acid, hecogenin, phenylbutazone, quinidine, quinine, and sulfinpyrazone)"probes" for human UDP-glucuronosyltransferases // Drug metabolism and disposition.2006; 34(3): 449-456. doi:10.1124/dmd.105.007369.

22. López M., Dorado P., Ortega A., Peñas-Lledó E., Monroy N., Silva-Zolezzi I. et al. Interethnic differences in UGT1A4 genetic polymorphisms between Mexican Mestizo and Spanish populations // Molecular biology reports. 2013; 40(4):3187-3192. doi:10.1007/s11033-012-2393-2.

23. Al Hadithy A.F.Y., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Wilffert B., Semke A., Fedorenko O. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2010; 25(1): 84-91. doi:10.1002/hup.1087.

24. Bahaoddini A., Farrashbandi H., Saadat M. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and QT-interval in schizophrenia patients // Journal of molecular neuroscience. 2009; 38(2):173. doi:10.1007/s12031-008-9160-9.

25. Saadat M. Association between QTc of patients with schizophrenia and five genetic polymorphisms of GSTZ1 and XRCC1 // Heart Asia. 2014; 6(1): 8-9. doi:10.1136/heartasia-2013-010424.

26. Liou Y., Wang Y., Chen J., Chen M., Chen T., Bai Y. et al. The coding-synonymous polymorphism rs1045280 (Ser280Ser) in β-arrestin 2 (ARRB2) gene is associated with tardive dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia // European Journal of Neurology. 2008; 15: 1406-1408. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02316.x.

27. Lai I.C., Wang Y.C., Lin C.C., Bai Y.M., Liao D.L., Yu S.C. et al. Negative association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism and persistent tardive dyskinesia in schizophrenia // Journal of neural transmission. 2005; 112(8): 1107-1113. doi:10.1007/s00702-004-0252-6.

28. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6* 3,* 4,* 5 and* 6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2008; 35: 807-811. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04918.x.

29. Troberg J., Finel M. The polymorphic variant P24T of UDP-glucuronosyltransferase 1A4 and its unusual consequences // Drug Metabolism and Disposition. 2015; 43(11):1769-1772. doi:10.1124/dmd.115.065680.

30. Fowler S., Kletzl H., Finel M., ManevskiN., Schmid P., Tuerck D. et al. A UGT2B10 splicing polymorphism common in african populations may greatly increase drug exposure // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.2015; 352(2): 358-367. doi:10.1124/jpet.114.220194.

31. Tay J.K., Tan C.H., Chong S.A., Tan E.C. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007; 31(6): 1297-1302. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.013.

32. Zhou S.F., Liu J.P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact // Drug Metabolism Reviews.2009; 41(2):89-295. doi:10.1080/03602530902843483.

33. Dean L. Thioridazine Therapy and CYP2D6 Genotypes. In Medical Genetics Summaries [Internet] // National Center for Biotechnology Information (US). 2017. PMID: 28520378.

34. Jibson M.D., Tandon R. An overview of antipsychotic medications // CNS News Special Edition. 2001; 3: 49–54. doi:10.1016/s0022-3956(98)00023-5

6.15. Фармакогенетика флупентиксола

Флупентиксол (ФПС) — АП из группы производных тиоксантена. Препарат обладает антипсихотическим, антидепрессивным и анксиолитическим действием и показан для лечения шизофрении и других психотических расстройств, сопровождающихся апатией, анергией и аутизмом, а также для лечения психических расстройств, сопровождающихся тревожными и депрессивными нарушениями[1]. Основное применение ФПС — инъекции пролонгированного действия, которые назначаются пациентам с шизофренией с низкой приверженностью к терапии. Показано, что эффективность ФПС в отношении негативных симптомов шизофрении не уступает эффективности рисперидона [2]. ФПС впервые был применен в Великобритании в 1965 году и был одобрен в Великобритании, Австралии, Канаде, России и ряде других стран, однако не одобрен для использования в США [3].

Основные НР аналогичны большинству других АПIгенерации (типичных) [4]. Деканоат-ФПС часто вызывает экстрапирамидные симптомы, седативный эффект и сухость во рту[5]. Однако показатели выраженности тяжелых НР-при терапииФПС сопоставимы с таковыми при терапии другими антипсихотиками I и II генераций [6].

Механизм действия

Антипсихотический эффект ФПС связан со способностью блокировать постсинаптические дофаминовые рецепторы в ГМ [7]. Препарат является мощным антагонистом рецепторов дофамина D_1 и D_2,но не более эффективным, чем другие АП(например, галоперидол), которые являются только антагонистами D_2-рецепторов дофамина. Это может свидетельствовать о том, что антипсихотическая активность АП опосредованав основномD_2-рецепторами, но не D_1[8]. Тем не менее в малых дозировках (1–3 мг/день) препарат проявляет антагонизм к D_2/D_3 ауторецепторам, что приводит к повышению постсинаптической активации нейронов. ФПС способен оказывать антидепрессивный и растормаживающий эффекты [8]. В меньшей степенипоказана способность ФПС блокировать 5-НТ2Арецепторы, чтотакже обуславливает антипсихотическую активность препарата. Имеются различия в аффинности энантиомеров препарата. Основные данные приведены для цис-изомера, обладающего большей биологической активностью.

ФПС также является антагонистом α-адренергических рецепторов, он оказывает влияние на многие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы. Например, он блокирует фактор пролактина(PIF), что приводит к увеличению секреции соответствующего гормона в гипофизе[9].В отличие от фенотиазинов, ФПС своим действием напоминает ТЦА,хотя и не обладает антихолинергической активностью [10], а в низких дозах (от 1 до 2 мг/сут) являетсяэффективным и хорошо переносимымпрепаратом с антидепрессивной и анксиолитической активностью, но противопоказан для пациентов с манией. Антигистаминная активность у препарата имеется, хотя выражена слабо[11].

Лекарственные формы

ФПС выпускается в нескольких формах: как в виде таблеток, так и в виде инъекций пролонгированного действия. Пероральная доза при лечении расстройств шизофренического спектра обычно составляет от 2 до 20 мг/сут. Для лечения пациентов с болеевыраженным психотическими нарушениями дозу препарата увеличивают. Тимоаналептические и анксиолитические свойства отмечаются при малой дозировке препарата(от 1 до 3 мг/сут).

Перорально выпускается в форме ФПС-гидрохлорида, который хорошо растворим в воде и этаноле. ФПС активен только в качестве цис-(Z)-изомера [12].Парентерально ФПС назначается в виде ФПС-деканоата, который вводится внутримышечно каждые две-четыре недели. Пиковые концентрации препарата обнаруживаются между четвертым и седьмым днями после внутримышечных инъекций 40 мг ФПС 2% или 10%. Он выявляется в крови через три недели после инъекции [3].

Фармакокинетика

ФПС не имеет активных метаболитов [13]. Основными метаболитами, обнаруженными в ПК, являются N-дезалкилфлупентиксол и флупентиксолсульфоксид, обаявляются неактивными[14]. Большее количество N-дезалкилФПС образуется после перорального приема в сравнении с внутримышечным введением[15].Пероральная форма ЛС (Fluanxol ®) представлена в виде смеси I-I-цис-(Z)-ФПС (активного изомера) и транс(E)-ФПС (неактивного), тогда как депо-форма (Fluanxol® Depot) является чистым цис-(Z)-ФПС [16]. Препарат абсорбируется из ЖКТ путем пассивной диффузии, биодоступность одинакова для двух изомеров. Пероральное введение дает максимальные уровни препарата в сыворотке приблизительно через 4 часа (ограничение 2–6 часов). Биодоступность составляет 40,0%. Стабильные уровни препарата достигаются в среднем за 7 дней. Биологический период полураспада составляет около 35 часов, а почечный клиренс составляет 0,29 л/мин [16].

Фармакогенетика

Фармакогенетические аспекты действия ФПС изучены крайне мало, в настоящее время можно выделить следующие приоритетные направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности ФПС (табл. 1).

Ген *NFKB1*У носителей генотипов AT (rs230493), CT и TT (rs230504) и AG(rs3774959) зарегистрирован более выраженный терапевтический ответ на ФПС. Данная взаимосвязь согласуется с результатом GWAS-анализа, проведенного ранее той же группой авторов [18].

Ген *CYP1A2 и ABCB1* Среди дозозависимых НРу пациентов, принимающих ФПС, можно выделить синдром АП-индуцированного удлиненного интервала QT. Данный феномен встречается редко, однако может оказаться потенциально смертельным. Носительство аллели C*CYP1A2**F является предрасполагающим фактором АП-индуцированного удлинения интервалаQT. Это требует особой осторожности при терапии ФПС, особенно если носители данной аллели имеют нарушения сердечного ритма. В течение терапии таким пациентам рекомендован частый ЭКГ-мониторинг [19].Носителям генотипов CC и CT (rs4148738) гена *ABCB1* рекомендуется использовать более высокие дозыФПС по сравнению с носителями генотипа TT, что в свою очередь обусловлено повышенным уровнем экспрессии Р-гликопротеина у носителей аллели C [20].

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФПС

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
NFKB1	rs230493	Субъединица фактора транскрипции NF-κB	Носительство генотипа AT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	18
	rs230504		Носительство генотипа CT + TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
	rs3774959		Носительство генотипа AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
CYP1A2	CYP1A2*1F	Цитохром CYP1A2	Носительство аллели C ассоциировано с высоким риском удлинения интервала QT	19
ABCB1	rs4148738 (C3435T)	P-gp	Носителям генотипов CC и CTнеобходимы более высокие дозы	20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. HamiltonB.A., JonesP.G., HodaA.N., KeaneP.M., MajidI., ZaidiS.I. Flupenthixol and fluvoxamine in mild to moderate depression: A comparison in general practice //Pharmatherapeutica 1989;5(5):292–7. doi:10.1007/bf03320279
2. Ruhrmann S., Kissling W., Lesch O.M., Schmauss M., Seemann U., Philipp M. Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. ProgressinNeuro-PsychopharmacologyandBiologicalPsychiatry. 2007; 31(5): 1012–1022. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.02.014.
3. Shen X., Xia J., Adams C.E. Flupenthixol versus placebo for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 11(1).doi:10.1002/14651858.cd009777.pub2.
4. Gerlach J., Kramp P., Kristjansen P., Lauritsen B., Luhdorf K., Munkvad I. Peroral and parenteral administration of longacting neuroleptics: a double-blind study of penfluridol compared to flupenthixol decanoate in the treatment of schizophrenia // ActaPsychiatricaScandinavica. 1975;52(2): 132–44.doi:10.1111/j.1600-0447.1975.tb00029.x.
5. Knights A., Okasha M.S., Salih M.A., Hirsch S.R. Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazine versus flupenthixol in maintenance of schizophrenic out-patients // Br J Psychiatry. 1979; 135: 515–23. doi:10.1192/bjp.135.6.515.
6. Grohmann R., Engel R.R., Möller H.-J., Rüther E., van der Velden J.W.,Stübner S. Flupentixol use and adverse reactions in comparison with other common first- and second-generation antipsychotics: data from the AMSP study // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2013; 264(2): 131–141.doi:10.1007/s00406-013-0419-y
7. Ban T.A., Lehmann H.E. Thiothixene and Thioxanthenes // Phenothiazines and Structurally Related Drugs. Advances in Biochemical and Pschopharmacology. 1974; 9(1): 481-486. doi:10.1176/ajp.132.4.470.
8. Ehmann T.S., Delva N.J., Beninger R.J.Flupenthixol in chronic schizophrenic inpatients: a controlled comparison with haloperidol // J ClinPsychopharmacol, 7: 173-175. doi:10.1097/00004714-198706000-00011.
9. Fielding S., Lal H. Behavioral Actions of Neuroleptics. Handbook of Psychopharmacology // Springer US, 1978; 1: 91–128. doi:10.1007/978-1-4613-4042-3_3.
10. Kato L., Gozsy B., Roy P.B., Trsic T. Peripheral Vascular Effects of Thioxanthenes // Modern Trends in Pharmacopsychiatry. 1982; 1: 30–9. doi:10.1159/000387322.
11. Poeldinger W.,Sieberns S. Depression-inducing and antidepressive effects of neuroleptics: experiences with flupenthixol and flupenthixol decanoate //Neuropsychobiology. 1983; 10: 131-136.doi:10.1159/000117999.
12. Jann M.W., Ereshefsky L., Saklad S.R. Clinical Pharmacokinetics of the Depot Antipsychotics // Clinical Pharmacokinetics. 1985;10(4):315–33. doi:10.2165/00003088-198510040-00003.
13. Jørgensen A. A sensitive and specific radioimmunoassay for cis (Z)-flupenthixol in human serum // Life sciences. 1978;23(15):1533-42.doi:10.1016/0024-3205(78)90580-5.
14. Jorgensen A., Hansen V., Dahl Larsen U., Khan A.R. Metabolism, distribution and excretion offlupenthixol // ActaPharmacol. 1969;27: 301-313. doi:10.1111/j.1600-0773.1969.tb00516.x.
15. Aaes-Jørgensen, A., Kirk, L., Petersen, E. et al. Psychopharmacology (1983) 81: 68. https://doi:10.1007/BF00439276
16. Balant-Gorgia A.E., Balant L.P., Gex-Fabry M., Genet C. Stereoselective disposition of flupentixol: influence on steady state plasma concentrations in schizophrenic patients // EuropeanJournalofDrugMetabolismandPharmacokinetics. 1987; 12(2): 123–128. doi:10.1007/bf03189886.
17. Balant-Gorgia A.E., Balant L.P., Genet CH., Eisele R. Comparative determination of flupentixol in plasma by gas chromatography and radioimmunoassay in schizophrenic patients //Ther. Drug. Monitor. 1985; 7: 229-235. doi:10.1097/00007691-198506000-00016.
18. Ovenden E.S., Drögemöller B.I., van der Merwe L., Chiliza B., Asmal L., Emsley R.A., Warnich L. Fine-mapping of antipsychotic response genome-wide association studies reveals novel regulatory mechanisms // Pharmacogenomics. 2017; 18(2): 105–120. doi:10.2217/pgs-2016-0108.
19. Tay J.K., Tan C.H., Chong S.A., Tan E.C. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007;31(6):1297-302.doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.013.
20. Haidukevich I., Makhrov M., Gilep A., Dokukina T. Molecular typing of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 and MDR1 in personalization of psychopharmacotherapy // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Chemical Sciences. 2015; 1: 82-90. doi:10.29235/1561-8323-2018-62-2-170-177.

6.16.Фармакогенетика хлорпромазина

Синтезированный в середине 1950-х годов хлорпромазин (ХПМ) (рис. 1) произвел революцию влечении психотическихрасстройств. Исследования свойств ХПМ способствовали широкому применению препарата в психиатрической практике. По словам Эдварда Шортера, «ХПМ инициировал революцию в психиатрии, сравнимую с введением пенициллина в общей медицине» [1, 2]. Использование фенотиазиновых соединений в качестве антипсихотическихпрепаратов стало результатом исследований Henri-Marie Laborit, хирурга французской армии, который занимался поиском фармакологического метода предотвращения хирургического шока[3]. ХПМ обладает слабым антихолинергическим и сильным симпатолитическим эффектом. У животных подавляет условный рефлекс избегания, снижает двигательную активность, потенцирует седативные эффекты других лекарств, вызывает каталепсию в высоких дозах, понижает температуру тела и активацию вегетативной нервной системы[4]. Однако уже в первых психофармакологических исследованиях препарата J.Delay и P.Deniker обратили внимание на способность ХПМ не только купировать возбуждение, но и вызывать характерные психомоторные, неврологические и вегетативные нарушения[5].

Механизм действия

ХПМ является производным фенотиазина[6]. ХПМ оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противорвотное действие. Ослабляет или полностью устраняет бред и галлюцинации, купирует психомоторное возбуждение, уменьшает тревогу, беспокойство. Препарат используется для лечения как психотических расстройств, включая шизофрению и маниакальную фазу биполярного расстройства, а также вызванных амфетамином. Препарат признан эталоном, по которому оцениваются другие АП[7].ХПМ обладает противорвотным и гипотермическим действием, усиливает действие барбитуратов, алкоголя и анестетиков[6].

Механизм антипсихотического действия ХПМ связан с блокадой постсинаптических дофаминергических рецепторовв мезолимбических структурах ГМ. Высокоаффинный антагонизм ХПМ к D_2-рецепторамобуславливает не только терапевтический эффект, но и развитие ЭПС[8, 9]. Также оказывает антихолинергический и антигистаминергический эффекты, вызывает сухость во рту, помутнение зрения, задержку мочи, беспокойство, тремор, увеличение веса, снижение артериального давления, головокружение [10], вызывает гиперпролактинемию [11]. Являясь адренергическим антагонистом, вызывает гипотензивный эффект, способен нарушать внутрисердечное проведение импульса, удлиняя интервал QT [12]. ХПМ в низкопороговых дозах (2,5 мг/кг) повышает концентрацию метаболитов дофамина и норадреналина [13–17]. Установлена корреляция между значениями IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) для АП и их клинической активностью: чем выше сродство к рецептору дофамина, тем выше клиническая эффективность [18]. Кроме блокады дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах ГМ,ХПМ оказывает блокирующее действие на α-адренорецепторы [4], способные связываться с холинергическими рецепторами [19].

Лекарственные формы

Препараты ХПМ выпускают в форме таблеток или драже по 0,025, 0,05 и 0,1 г, в формеи ампул по 1, 2 и 5 мл 2,5% раствора и по 5 мл 0,5% раствора, а также в виде таблеток, покрытых оболочкой, для детей по 0,01 г[20]. ХПМ имеет торговые названия: «Аминазин», «Хлорпромазин», «Хлорпромазина гидрохлорид», последний представлен в виде 2,5% раствора по 2 мл.

Фармакокинетика

Биологическая доступность ХПМ после однократных пероральных доз по сравнению с однократными внутримышечными дозами составляет от 10% до 69%. ХПМ связывается с белками плазмы (95–98%)[21]. ХПМ метаболизируется в печени, с образованием ряда активных и неактивных метаболитов [22]. Пути метаболизма препарата включают гидроксилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой, N-окисление, окисление атомов серы, деалкилирование. Основными метаболитами являются N-оксид ХПМ (CPZNO), сульфоксид ХПМ (CPZSO), а также свободный и связанный 7-гидрокси ХПМ (7-HOCPZ) [23]. В исследованиях установлено, что в дополнение к неизмененному ХПМ 7-гидрокси метаболит также способствует клиническому эффекту препарата [24], в то время как ХПМ сульфоксид считается клинически неактивным [25]. Уровни сульфоксида в плазме и соотношение уровней содержания

сульфоксида к ХПМ в ПК выше у пациентов «нон-респондеров», чем у «респондеров» [24]. Уровень N-оксида ХПМ у пациентов, длительно принимающих препарат, составляет около половины от уровня препарата в начале терапии [25].Снижение уровня неизмененного ХПМ в ПК регистрируется через 2 недели после перорального приема [27], что обусловлено активацией микросомальных окисляющих ферментов печени и кишечника [21, 28].

ХПМ практически полностью метаболизируется в организме и менее 1% выводится в виде неизмененного препарата с мочой [29]. Различное соотношение конъюгированных и неконъюгированных метаболитов в моче наблюдается после внутримышечных и пероральных доз ХПМ [29], что можно объяснить эффектом «первого прохождения» в печени при пероральном введении препарата [30].

Метаболизм ХПМопосредован ферментами, принадлежащими к семейству цитохрома Р450 (CYP). Установлено, что ХПМ является конкурентным ингибитором цитохрома CYP2D6, в меньшей степени CYP1A2 [31].Период полувыведения варьирует от 2 до 31 часа, но в 80% случаев составляет 6 часов и менее [32]. При пероральном введении ХПМ выводится с мочой и фекалиями в виде пяти метаболитов: ХПМ и его 7-гидрокси, сульфоксид, N-десметил и N-десметилсульфоксид аналогов. ХПМ проникает через ГЭБ, при этом концентрация в мозге выше, чем в ПК [33].

Фармакогенетика

Являясь «золотым стандартом»АП, ХПМ представляет интерес для персонализированной психиатрии. Установлены некоторые фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии:ОНВгенов изофермента CYP1A2 (*CYP1A2*), дофаминового рецептора (*DRD2, DRD3*), лафорин-фосфатазы (*EPM2A)* и рецептора серотонина (*HTR2C*) (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ХПМ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP1A2	Изофермент CYP1A2	rs762551	Носительство аллели С ассоциировано с высоким риском удлинения интервала QT	32
DRD2	Дофаминовый рецептор D2	141C Ins/Del rs1799732	Носительство аллели Del[1] ассоциировано с 1) низкой эффективностью терапии, 2) более отсроченным ответом на терапию	35
DRD3	Дофаминовый рецептор D3	Ser9Gly (rs6280)	Носительство аллелиGlyассоциировано с низкой эффективностью терапии и увеличением риска развития ПД	36
EPM2A	Лафорин-фосфатаза	rs1415744	Пациенты с генотипом СС, страдающие шизофренией, могут иметь повышенную реакцию на ХПМ по сравнению с пациентами с генотипами СТ и ТТ	37
HTR2C	5-гидрокси-триптамин 2С рецептор	759C>T (rs3813929)	Пациенты с генотипом СС имеют лучший ответ на лечение по сравнению с пациентами с генотипами СТ, ТТ	36

[1]Однако существуют противоречивые данные исследований, которые не сообщают об ассоциации с этой аллелью и ответом на АП.

Установлено, что риск внезапной сердечной смерти у лиц, получающих АП, в 2,4 раза выше, чем у лиц, не получающих АП[36].

Ген *CYP1A2* CYP1A2 участвует в метаболизме АПI генерации, в том числе ХПМ [31]. Пациенты, гомозиготные или гетерозиготные по аллели *CYP1A2**1F имеют более высокие средние интервалы QTc по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллели А. Носительство аллели С приводит к снижению активности фермента и повышению уровня препарата в крови, что повышает риск пролонгации интервала QTc [32].

Ген *DRD2* Установлена связь между носительством –141C Ins/Del и риском развития шизофрении[39].Этот вариант влияет на плотность дофаминовых рецепторов D_2, носительство аллели Del приводит к более высокой плотности рецепторов D_2[38]. У носителей аллели Delустановлена низкая эффективность АП терапии [35]. Исследование invitro показывает, что аллель Del варианта –141CIns/Del напрямую ассоциирован с уровнем экспрессии *DRD2* [40]. Вместе с тем имеются сообщения о противоположных результатах [41].

Ген *DRD3* Рецептор дофамина *D3* преимущественно экспрессируется в областях лимбических и базальных ганглиев, связанных с когнитивными, эмоциональными и моторными функциями. Миссенс-вариант в экзоне 1гена*DRD3* приводит к замене серина на глицин (Ser9Gly, rs 6280) в N-концевом внеклеточном домене рецепторного белка, что приводит к изменению аффинности к дофамину. Вариант Gly9 может увеличивать плотность рецепторов D_3 в некоторых областях мозга. Пациенты с гетерозиготным генотипом Ser/Glyлучше отвечают на терапию ХПМ. Носительство аллели Gly увеличивает риск возникновения ЭПС, включая ПД, и снижает эффективность терапии ХПМ [36].

Ген *EPM2A* Ген *EPM2A* кодирует лафорин-фосфатазу — белок, участвующий в регуляции метаболизма гликогена в ГМ[42]. Andrade D. и Singh S. Выдвинули гипотезу о возможной роли нарушений метаболизма гликогена в развитии шизофрении и ответе на АП [40, 41]. У пациентов с генотипом TT *EPM2A* (rs1415744) выявлена низкая эффективность терапииХПМ по сравнению с пациентами с генотипами CC и CT [37].

Ген *HTR2C.* Рецептору 5-HT2C отводится важная роль в механизмах опосредованного воздействияАПI генерациина редукцию негативных симптомов и когнитивных нарушений [43].

5-HT2C-рецепторы ингибируют дофаминергическую активность в лобной коре и лимбическом мозге [34].Идентифицировали четыре ОНВ 5-фланкирующей области гена *HTR2C*, носительство которых приводит к изменению уровня экспрессии рецептора 5-HT2C. Установлено, что носительство гаплотипа, включающего аллель 759C, обладает более высокой активностью промотора, чем носительство гаплотипа, содержащего аллель 759T [26]. У пациентовсгенотипомTT (759C/T) зарегистрирована низкая эффективность терапии ХПМ посравнениюспациентами, имеющими генотипCT и CC [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lehmann H.E., Hanrahan G.E. Chlorpromazine: New inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states // Archives of Neurology and Psychiatry. 1954; 71: 227–237.doi:10.1001/archneurpsyc.1954.023203800.
2. Shorter E. A History of Psychiatry. In: From the Era of Asylum to the Age of Prozac. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1997.
3. Lopez-Munoz F., Alamo C., Cuenca E., Shen W., Clervoy P., Rubio G. History of the Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine // Annats of Clinical Psychiatry. 2005;17(3): 113-135. doi:10.1080/10401230591002002.
4. Courvoisier S, Fournal J, Ducrot R, Kolsky, Koetchet P (1953): Propriétéspharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl) – 10 phénothiazine (4.560 R.P.). Archive of International Pharmacodynamics 92: 305–361.
5. Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiquesen Psychiatrie. Paris: Masson, 1961. 496 p
6. Rees L. Chlorpromazine and allied phenotihazine derivatives // Ban Medical Journal Drug Treatment of Disease. 1960; 522-525. doi:10.1136/bmj.2.5197.522.
7. Adams C.E., Awad G.A., Rathbone J., Thornley B., Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;doi:10.1002/14651858.cd000284.pub3.
8. Ayd, F. J., Jr.: Survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions, JAMA 175:1054-1060, 1961;
9. Rifkin A. Extrapyramidal side effects: a historical perspective // The Journal of Clinical Psychiatry.1987; 48(1): 3-6. PMID 2887555.
10. Mi H., Thomas P.D., Ring H.Z., Jiang R., Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary // Pharmacogenetics and Genomics. 2011; 21(6): 350–356. doi:10.1097/FPC.0b013e32833ee605.
11. Meites J. ClemensJ.A. Hypothalamic control of prolactin secretion // Vitamins and Hormones. 1972; 165-221. doi:10.1016/s0083-6729(08)60796-7.
12. Gokhale S., Gulati O., Parikh H.An investigation of the adrenergic blocking action of chlorpromazine //British Journal of Pharmacology and Chemotherapy. 1964; 23(3): 508–520. doi:10.1111/j.1476-5381.1964.tb01606.x.
13. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3- methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // Acta Pharmacologica et Toxicologica. 1963; 20(2): 140–144.doi:10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x.
14. Andén N., Roos B., Werdinius B. Effects of chlorpromazine, haloperidol, and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum // Life Sciences. 1964; 3(2): 149–158.doi:10.1016/0024-3205(64)90196-1.
15. Prada M., Pletscher A. Acceleration of cerebral dopamine turnover by chlorpromazine //Experientia. 1966; 22(7): 465–466.doi:10.1007/bf01900988.
16. Gey K.F., Pletscher A. Acceleration of turnover of 14C-catecholamines in rat brain by chlorpromazine //Experientia. 1968; 24: 335–336. doi:10.1007/bf02140804.
17. Nybäck H., Sedvall G. Effect of chlorpromazine on accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-C14 in brain // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1968; 162: 294–301.PMID 5666984.
18. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors // Nature. 1976; 261: 717–719.doi:10.1038/261717a0.
19. Mailman R., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? //Current Pharmaceutical Design. 2010; 16(5): 488–501. doi:10.2174/138161210790361461.

20. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — 16-еизд. — М.: Новая Волна, 2005. — С. 52, 763. — 1200 с.

21. Dahl S.G., Strandjord R.E. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1977; 21(4): 437–448. doi:10.1002/cpt1977214437.

22. Usdin E. The assay of ehlorpromazine and metabolites in blood, urine, and other tissues //CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 1971; 2(3): 347–391. doi:10.3109/10408367109151312.

23. Yeung P.K.-F., Hubbard J.W., Korchinski E.D., Midha K.K. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites // European Journal of Clinical Pharmacology. 1993; 45(6): 563–569. doi:10.1007/bf00315316.

24. Mackay A.V.P., Healey A.F., Baker J. The relationship of plasma chlorpromazine to its 7-hydroxy and sulphoxide metabolites in a large population of ehroniesehizophrenics //British Journal of Clinical Pharmacology. 1974; 1(5): 425–430. doi:10.1111/j.1365-2125.1974.tb00281.x.

25. Davidson J.D., Terry L.L., Sjoerdsma A. Action and metabolism of chlorpromazine sulfoxide in man //The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1957; 121(1): 8-12. PMID 13481822.

26. Gruenke L.D., Craig J.C., Klein F.D., Nguyen T.-L., Hitzemann B.A., Holaday J. W. et al. Determination of chlorpromazine and its major metabolites by gas chromatography/ mass spectrometry: application to biological fluids // Biomedical Mass Spectrometry. 1985; 12(2): 707-713.doi:10.1002/bms.1200121207.

27. Sakalis G., Curry S.H., Mould G.P., Lader M.H.Physiologie and clinicalеffeets of chlorpromazine and their relationship to plasma level // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1972; 13(6): 931–946. doi:10.1002/cpt1972136931.

28. Hill M.J., Reynolds G.P. 5-HT2C receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug actionalterpromoteractivity // Brain Research. 2007; 1149: 14–17. doi:10.1016/j.brainres.2007.02.038

29. Hollister L.E., Curry S.H.: Urinary exeretion of ehlorpromazine metabolites following single doses and in steady-state conditions //Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology. 1971; 2(3): 330-338. PMID 4948435.

30. Gibaldi M., and Feldman, S.: Route of administration and drug metabolism //European Journal of Pharmacology. 1972; 19(3): 323–329. doi:10.1016/0014-2999(72)90098-2.

31. Yoshii K., Kobayashi K., Tsumuji M., Tani M., Shimada N., Chiba K. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the 7-hydroxylation of chlorpromazine by human liver microsomes // Life Sciences. 2000;67(2):175–184. doi:10.1016/s0024-3205(00)00613-5.

32. Curry S.H. Chlorpromazine: Concentrations in Plasma, Excretion in Urine and Duration of Effect // Proc R Soc Med.1971; 64(3): 285–289.PMID 5551485.

33. Jaworski T.J., Hawes E.M., McKay G., Midha, K.K. The Metabolism of Chlorpromazine N-Oxide in the Rat // Xenobiotica. 1988; 18(12): 1439–1447. doi:10.3109/00498258809042266.

34. Tay J.K.X., Tan C.H., Chong S.-A., Tan E.-C. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007; 31(6): 1297–1302. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.05.013.

35. Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., He L. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients // Neuroscience Letters. 2005; 376(1): 1–4. doi:10.1016/j.neulet.2004.11.014.

36. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // European Neuropsychopharmacology. 2005; 15(2):143–151.doi:10.1016/j.euroneuro.2004.07.001.

37. Porcelli S., Balzarro B., Lee S.-J., Han C., Patkar A.A., Pae C.-U., Serretti A. PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study // Neuropsychobiology. 2016; 73(3): 160–168. doi:10.1159/000445295.

38. Ray W.A., Meredith S., Thapa P.B., Meador K.G., Hall K., Murray K.T. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death // Archives General Psychiatry. 2001;58(12):1161–1167.doi:10.1001/archpsyc.58.12.1161.

39. Arinami, T. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia // Human Molecular Genetics. 1997; 6(4): 577–582. doi:10.1093/hmg/6.4.577.

40. Jönsson E.G., Nöthen M.M., Grünhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P., Sedvall G.C. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers // Molecular Psychiatry. 1999; 4(3): 290–296. doi:10.1038/sj.mp.4000532.

41. Mihara K., Kondo T., Suzuki A., Yasui N., Ono S., Otani K., Kaneko S. No relationship between −141C Ins/Del polymorphism in the promoter region of dopamine D2 receptor and extrapyramidal adverse effects of selective dopamine D2 antagonists in schizophrenic patients: a preliminary study // Psychiatry Research. 2001; 101(1): 33–38. doi:10.1016/s0165-1781(00)00247-x.

42. Andrade D.M., Turnbull J., Minassian B.A.Lafora disease, seizures and sugars // Acta Myol. 2007; 26: 83–86. PMID: 17915579.

43. Singh S., Singh P.K., Bhadauriya P, Ganesh S. Lafora disease E3 ubiquitin ligase malin is recruited to the processing bodies and regulates the microRNA-mediated gene silencing process via the decapping enzyme Dcp1a // RNA Biology. 2012; 9(12): 1440–1449.doi:10.4161/rna.22708.

44. Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G., Sikich L., Chakos M., Nichols D.E., Kraus, J.E. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia // Biological Psychiatry. 1998; 44(11): 1099–1117.doi:10.1016/s0006-3223(98)00187-5.

45. Yuan X., Yamada K., Ishiyama-Shigemoto S., Koyama W., Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes // Diabetologia 43(3): 373–376.doi:10.1007/s001250050056.

Глава 7.
ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

7.1. Фармакогенетика агомелатина

Агомелатин (АГМ) является антидепрессантом с селективным агонистическим действием на рецепторы мелатонина 1 и 2 типов (MT_1 и MT_2 соответственно) и селективным антагонистическим действием на 5-HT_2рецепторы серотонина [1, 2]. Он не влияет на нейротрансмиссию серотонина, адреналина или дофамина. Проведенные ранее исследования показывают, что АГМ не влияет на поглощение моноаминов и не имеет сродства к адренергическим, гистаминергическим, холинергическим, дофаминергическим и бензодиазепиновым рецепторам [3]. АГМ может изменять (увеличивать или уменьшать) выброс дофамина, особенно в лобной коре, и не влияет на внеклеточные уровни серотонина. На животных моделях депрессии АГМ показал антидепрессантноподобный эффект (тест на невосприимчивость к стрессу, тест на отчаяние, хронический легкий стресс), а также на животных моделях с циркулирующей гипертензинхронизацией и на моделях, связанных со стрессом и тревогой. У людей АГМ обладает положительными фазовращающими свойствами; вызывает фазу наступления сна, снижает температуру тела и модулирует эффект мелатонина [4].

Пинеальная железа (эпифиз), где преимущественно секретируется мелатонин в ЦНС, является генетически древней структурой. Ее функция начала обсуждаться в научных трактатах с античных времен [5], однако сам мелатонин был открыт Mccord и Allen тольков начале 20-го века (1917 г.).В 1958 году, Lerner смог изолировать и химической идентифицировать молекулу мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) [6]. Хотя высокоафинные сайты связывания мелатонина были фармакологически охарактеризованы в головном мозге быка в1979 году [7] и впоследствии идентифицированы в гипоталамусе крысы 1980-х годах [8], прошло еще около 40 лет, пока мелатонергический рецептор был клонирован из меланофоров ***Xenopus laevis*** в 1990-х годах [9]. Импульс для запуска исследований и разработок, посвященных мелатонергическим агонистам в Servier Research Group восходит к 1988 году. Было показано, что синтез мелатонина запускается фоторецепторами сетчатки глаза, а сам мелатонин контролирует циркадные ритмы сна и бодрствования. Позже было убедительно показано, что мелатонин играет фундаментальная роль в синхронизации циркадных ритмов [10], которые дезорганизованы в ЦНС при депрессии и аффективных расстройствах [11].

Идея использования мелатонергических лигандов как терапевтических агентов для лечения депрессии была встречена с энтузиазмом [13], в результате был синтезирован ряд нафталиновых производных мелатонина [14]. Поскольку производные нафталинового кольца являются более липофильными соединениями по сравнению с индол-мелатонином, потребовались дополнительные исследования для улучшения их проникновения через ГЭБ в ГМ, которые были выполнены на сирийских хомячках, классической животной модели для исследования циркадных ритмов [15]. В результате было показано, что нафталиновые производные мелатонина вели себя как агонисты мелатониновых рецепторов с высоким сродством к ним. Соединение, известное как S20098, позже названное АГМ, было идентифицировано как наиболее перспективный препарат. АГМ сильно связывается с рецепторами мелатонина, подавляет циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), имитируя действие мелатонина.Это дополнительно подтверждено, когда было показано, что АГМ сильно активирует клонированные человеческие MT_1 и MT_2[16, 17].

В 2005 году АГМ был разработан в Европе компанией Servier Laboratories Ltd. и представлен Европейскому агентству по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA, англ.), но в 2006 году Комитет по медицинским продуктам для человека (Committee for Medical Products for Human Use – CHMP, англ.) рекомендовал отказаться от разрешения на продажу препарата в регионе EMA (Европа, Средняя Азия и Африка). Основная проблема заключалась в том, что его эффективность не была достаточно доказана. В 2009 году EMA официально разрешило применение АГМ в клинической практике и рекомендовало его для терапии эпизодов большой депрессии взрослым пациентам [18].Однако в 2011 году некоторые из членов CHMP проголосовали против утверждения препарата.

Поскольку АГМ близок к естественному гормону – мелатонину по своей структуре, первые попытки изучения данного препарата были связаны с его применением в качестве хронобиотика: и в экспериментах на животных, и в клинических исследованиях на людях агомелатин продемонстрировал сходное с мелатонином действие на биоритмы и терморегуляцию [19]. Однако в последующие годы АГМ стал применятся в основном как антидепрессант. С осторожностью АГМ может быть использован также для профилактики эпизодов биполярного аффективного расстройства [20].

Обзор исследований, проведенных по апрель 2011 года, показывают, что «препарат должен рассматриваться только как альтернативный препарат для пациентов, которые не способны усваивать другие антидепрессанты». Тем не менее,АГМ активно применяется в клинической неврологической и психиатрической практике до настоящего времени в ряде стран не только для лечения депрессии, но и для терапии и профилактики депрессивных состояний при болезни Паркинсона [21] и мигрени [22], в связи с потенциально меньшим числом НР [23, 24], чем у других антидепрессантов, но антидепрессивный эффект АГМ сопоставим с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, сертралина и пароксетина). Для АГМ характерно отсутствие таких распространенных для ряда антидепрессантов НР, как тошнота, рвота, тревога, снижение либидо, повышение массы тела и др. [25].В целом, в настоящее время принято считать, что основной механизм действия АГМ – антидепрессантный.

АГМ не рекомендуется для применения у детей и подростков младше 18 лет из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности. Эффективность АГМ не была четко продемонстрирована у людей пожилого возраста (старше 65 лет), но имеются исследования на небольших выборках пациентов этой возрастной группы с депрессивным эпизодом [25].

Показано, что АГМ следует использовать с осторожностью при лечении пациентов с манией или гипоманией в анамнезе и должен быть немедленно прекращен, если у пациента на фоне его приема развиваются маниакальные симптомы [25].

Механизм действия

Мишень действия АГМ – рецепторы MT_1 и MT_2 [26], являющиеся мембранными рецепторами мелатонина, которые сопряжены с G-белками, обладают высоким сродством к своему лиганду и детектируются в ЦНС: в ядрах гипоталамуса (в основном, супрахиазматическом ядре), гиппокампе, коре больших полушарий и мозжечке [27]. Кроме того, рецепторы мелатонина локализуются и в периферических тканях: MT_1 – в надпочечниках, сердце и сосудах, почках, Т и В лимфоцитах; MT_2 - в лёгких, печени, тонком кишечнике, коже [28]. Стимуляция MT_1 рецепторов приводит к облегчению засыпания, а MT_2 – к восстановлению биоритмов [29].

Однако механизм действия АГМ обусловлен не только стимуляцией MT_1- и MT_2-рецепторов с дополнительным антагонизмом в отношении 5-HT_{2C}-рецепторов, но и опосредованным увеличением уровня дофамина и норадреналина во фронтальной коре при отсутствии влияния на содержание внеклеточного серотонина и незначительным аффинитетом к другим рецепторам [30]. Кроме того, агонизм АГМ к MT_1 и MT_2рецепторам, в большом количестве представленным в супрахиазмальном ядре, регулирует циркадианные ритмы, а антагонизм к 5-HT_{2C}рецепторам поддерживает медленноволновый сон, что в свою очень усиливает антидепрессивный эффект препарата [22].

Фармакокинетика

АГМ применяется внутрь, после чего быстро (максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа) и хорошо (около 80%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность АГМ повышается при приеме оральных гормональных контрацептивов, и, в целом, выше у женщин по сравнению с мужчинами. Биодоступность препарата снижается на фоне курения, но прием пищи не влияет на биодоступность и скорость всасывания препарата. Объем распределения в стабильном состоянии составляет около 35 мкл, а связывание с белками плазмы составляет 95% независимо от концентрации и не изменяется с возрастом и у пациентов с почечной недостаточностью, но у пациентов с печеночной недостаточностью свободная фракция препарата в крови удваивается. В связи с этим применение препарата требует динамического контроля за функцией печени, а в случае ее нарушения прием препарата противопоказан.

Фармакокинетика АГМ исследована на животных моделях (у мышей, крыс и обезьян): у грызунов отмечена индукция изоферментов CYP2B и, преимущественно, CYP1A и CYP3A при применении препарата в дозе от 125 мг/кг/сут; у обезьян индукция была незначительной для изоферментов CYP2B и CYP3A при приеме препарата 375 мг/кг/сут. У людей АГМ метаболизируется в печени путем бета-окисления преимущественно с участием изофермента CYP1A2 (80–90 %), а также (в меньшей мере) с участием изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 (10–20 %)

цитохрома Р450. Одновременный прием сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин, пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин и др.) противопоказан из-за кумуляции агомелатина с ростом уровня его свободной фракции в крови и высокого риска НР.

Рекомендуется снизить дозу АГМ при росте уровня сывороточных трансаминаз, а при превышении их уровня более 3-хкратного верхнего значения нормы прием препарата должен быть прекращен, после чего тестирование функции печени должно проводиться регулярно, пока сывороточные трансаминазы не вернутся в референсный коридор. В целом, у любого пациента с наличием симптомов и данных анамнеза, указывающих на риск развития печеночной дисфункции, решение о назначении или продолжении приема ранее назначенного АГМ должен решаться индивидуально, а в случае принятия решения о назначении/пролонгации терапии необходимо осуществлять динамический клинический и лабораторный контроль на функцией печени.

Основные метаболиты в виде гидроксилированного и деметилированного АГМ (80–90%) неактивны [18, 22, 31].Элиминация происходит быстро, средний период полувыведения АГМ из плазмы варьирует от 1 до 2 часов, клиренс высокий (около 1100 мл/мин) и, в основном, метаболический. Выделение происходит, главным образом (80%), с мочой и в форме метаболитов, тогда как экскреция неизмененного АГМ с мочой незначительна.

Считается, что фармакокинетика АГМ не изменяется после его многократного применения, однако этот вопрос дискутабелен и должен рассматриваться индивидуально с учетом фармакогенетики АГМ в случае монотерапии и межлекарственного взаимодействия в случае политерапии. Например, флувоксамин, мощный ингибитор изофермента CYP1A2 и умеренный ингибитор CYP2C9, заметно ингибирует метаболизм АГМ, что приводит к кумуляции последнего - увеличению его концентрации в 60 раз (ДИ: 12–412), поэтому совместное применение АГМ и флувоксамина, а также других противопоказано [18].

Результаты показали, что однократная доза целекоксиба 30 мг/кг значительно увеличивала площадь под кривой концентрация-время и максимальную концентрацию АГМ. Кроме того, целекоксиб ингибировал метаболизм АГМ в исследованиях *in vitro*, что было установлено с помощью конкурентного механизма на CYP2C9. Эти результаты показали, что целекоксиб оказывает ингибирующее влияние на метаболизм АГМ как *in vivo*, так и *in vitro*. Поэтому больше внимания следует уделять при назначении целекоксиба в сочетании с АГМ [32].

Фармакогенетика

Из особенностей фармакогенетики АГМ можно отметить гены, кодирующие рецепторы мелатонина. Ген ***MTNR1A***, кодирующий MT_1 рецепторы, локализован на 11q14.3 хромосоме, ген***MTNR1B***, кодирующий MT_2 рецепторы, – расположен на 4q35.2 хромосоме. Результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований показывают взаимосвязь носительства OHBrs2119882 гена ***MTNR1A***с повышенным риском развития шизофрении и бессонницы при данном расстройстве[33], OHB 10830963 гена ***MTNR1B*** с риском развития аутизма [34], а также SNVrs4753426 гена ***MTNR1B*** с риском развития депрессии [35].

В настоящее время в литературе нами не найдены исследования, связывающие эффективность и безопасность приема АГМ в качестве терапии психоневрологических расстройств и генетические особенности мембранных рецепторов мелатонина. Однако, так как АГМ – один из немногих искусственных лигандов к данным рецепторам (природный агонист – мелатонин), возможно, что варианты данных генов задействованы в персонализированном ответе организма на прием препарата.

Тем не менее, с эффективностью терапии АГМ был значимо ассоциирован с носительством OHB гена ***ABCB1*** (rs1045642)среди пациентов, страдающих депрессивным расстройством [36]. Данный OHB также имеет влияние на терапевтический ответ по отношению к другим агонистам рецепторов мелатонина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baghai T.C., Volz H.P., Moller H.J. Drug treatmentof depression in the 2000s: An overview of achievements in the last 10 years and future possibilities // World J Biol Psychiatry. 2006; 7: 198-222. doi:10.1080/15622970601003973.

2. Olié J.P., Kasper S. Efficacy of agomelatine, aMT 1/MT 2 receptor a gonist with 5-HT 2cantagonistic properties, in major depressivedisorder // Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 661-673. doi:10.1017/s1461145707007766.

3. Montgomery S.A., Kennedy S.H., Burrows G.D., Lejoyeux M., Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptomswith paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study // Int Clin Psychopharmacol. 2004; 19: 271-280. doi:10.1097/01.yic.0000137184.64610.c8.

4. Montgomery S.A., Kasper S. Severe depressionand antidepressants: focus on a pooled analysisof placebo-con-

trolled studies on agomelatine // Int Clin Psychopharmacol. 2007; 22: 283-291. doi:10.1097/yic.0b013e3280c56b13.

5. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology // Rev. Reproduction. 1998; 3: 13–22. doi:10.1530/ror.0.0030013.

6. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G. J.M., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin // FEBS Journal. Wiley. 2006; 273(13): 2813–38. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x.

7. Cardinali D.P., Vacas M.I., Boyer E. Specific Binding of Melatonin in Bovine Brain // Endocrinology. The Endocrine Society; 1979; 105(2): 437–41. doi:10.1210/endo-105-2-437.

8. Vanecek J., Pavlik A., Illerova H. Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography // Brain Res. 1987; 435: 359–362. doi:10.1016/0006-8993(87)91625-8.

9. Reppart S.M., Weaver D.R., Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes // Trends in Pharmacological Sciences. 1996; 17(3): 100–2. doi:10.1016/0165-6147(96)10005-5.

10. Morgan P.J., Barrett P., Howell H.E., Helliwell R. Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance // Neurochemistry International. 1994; 24(2): 101–46. doi:10.1016/0197-0186(94)90100-7.

11. Duncan W.C. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness // Pharmacol. Ther. 1996; 71: 253–312. doi:10.1016/s0163-7258(96)00092-7.

12. Germain A., Kupfer D.J. Circadian rhythm disturbances in depression //Hum. Psychopharmacol. 2008; 23: 571–585. doi:10.1002/hup.964.

13. de Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E., Renard P., Muñoz C., Millan M.J. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development // Nature Reviews. Drug Discovery. 2010; 9(8): 628. doi:10.1038/nrd3140.

14. Delagrange P., Renard P., Caignard D.H., Guardiola-Lemaître B. Development of Melatonin Analogs // The Pineal Gland and Its Hormones; 1995; 139–53. doi:10.1007/978-1-4615-1911-913.

15. Yous S., Andrieux J., Howell H.E., Morgan P.J., Renard P., Pfeiffer B. et al. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. Journal of medicinal chemistry. 1992;35(8): 1484-6. doi:10.1021/jm00086a018.

16. Van Reeth O., Olivares E., Zhang Y., Zee P.C., Mocaer E., Defrance R., Turek F.W. Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters // Brain research. 1997; 762(1-2): 185-94. doi:10.1016/s0006-8993(97)00382-x.

17. Audinot V., Mailliet F., Lahaye-Brasseur C., Bonnaud A., Le Gall A., Amossé C. et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT 1 and MT 2 receptors // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2003; 367(6): 553-61. doi:10.1007/s00210-003-0751-2.

18. Salva M.A., Vanier B., Laredo J., Hartley S., Chapotot F., Moulin C. et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study // International journal of neuropsychopharmacology. 2007; 10(5): 691-6. doi:10.1017/s1461145707007754.

19. European Medicines Agency (EMEA) // Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc.; 2008. doi:10.1002/9780471462422.eoct456.

20. Arendt J. Melatonin, Circadian Rhythms, and Sleep // New England Journal of Medicine. 2000; 343(15): 1114–6. doi:10.1056/nejm200010123431510.

21. Вышковский Г. Л. Регистр лекарственных средств России // М.: РЛС-МЕДИА, 2007. — 131–136 с. — 224 с.

22. Федорова Н.В., Кулуа Т.К., Губарева Н.Н. Депрессия при болезни Паркинсона. Эффективность нового антидепрессанта Вальдоксана (агомелатина) в коррекции аффективных и диссомнических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17(4): 9-14.

23. Табеева Г.Р., Сергеев А.В., Громова С.А. Возможности профилактической терапии мигрени агонистом MT1- и MT2-рецепторов и антагонистом 5-HT2c-рецепторов - агомелатином (вальдоксан) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(9): 32-36.

24. Kasper S. Effect of agomelatine on rest-activity cycle in patients with major depressive disorder compared to sertraline // Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(1): 193. doi:10.1016/j.ypsy.2010.10.061.

25. Lemoine P., Guilleminault C. Improvement in Subjective Sleep in Major Depressive Disorder With a Novel Antidepressant, Agomelatine // The Journal of Clinical Psychiatry. 2007;68(11):1723–32. doi:10.4088/jcp.v68n1112.

26. Eser D., Baghai T.C., Moller H.J. Evidence of agomelatine's antidepressant efficacy: the key points // Int Clin Psychopharmacol 2007; 22(2): 15-19. doi:10.1016/s0924-977x(07)70958-6.

27. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина //Child`sHealth. 2010. 2:23.

28. Stankov B., Capsoni S., Lucini V., Fauteck J., Gatti S., Gridelli B. et al. Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: Cercopithecus aethiops and Papio ursinus // Neuroscience. 1993; 52(2): 459-68. doi:10.1016/0306-4522(93)90172-c.

29. ПетровА.М., ГиниатуллинА.Р. Нейробиология сна: современный взгляд. Учебное пособие // Казань: КГМУ, 2012 – 109 с.

30. Audinot V., Mailliet F., Lahaye-Brasseur C., Bonnaud A., Le Gall A., Amossé C. et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2003 May 23; 367(6): 553–61. doi:10.1007/s00210-003-0751-2.

31. Кузнеченкова Л.В. Эффективность и переносимость препарата вальдоксан (агомелатин) при депрессивных состояниях в структуре различных нозологических форм // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 14(4): 18-21.

32. He J., Fang P., Zheng X., Wang C., Liu T., Zhang B. et al. Inhibitory effect of celecoxib on agomelatine metabolism in vitro and in vivo // Drug Design, Development and Therapy. 2018; 12: 513–9. doi:10.2147/dddt.s160316.

33. Park H.J., Park J.K., Kim S.K., Cho A.R., Kim J.W., Yim S.V., Chung J.H. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients // J Mol Neurosci. 2011; 45(2):304-8. doi: 10.1007/s12031-011-9522-6.

34. Anderson B.M., Schnetz-Boutaud N.C., Bartlett J., Wotawa A.M., Wright H.H., Abramson R.K. et al. Examination of association of genes in the serotonin system to autism // Neurogenetics. 2009;10(3): 209-16. doi:10.1007/s10048-009-0171-7.

35. Gałecka E., Szemraj J., Florkowski A., Gałecki P., Bieńkiewicz M., Karbownik-Lewińska M., Lewiński A. Single nucleotide polymorphisms and mRNA expression for melatonin MT(2) receptor in depression // Psychiatry Res. 2011;189(3): 472-4. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.021.

36. Jeleń A.M., Sałagacka A., Żebrowska M.K., Mirowski M., Talarowska M., Gałecki P., Balcerczak E.I. The influence of C3435T polymorphism of the ABCB1 gene on genetic susceptibility to depression and treatment response in polish population-preliminary report // International journal of medical sciences. 2015;12(12):974. doi:10.7150/ijms.13119.

7.2. Фармакогенетика амитриптилина

Амитриптилин (АМТ) – трициклический антидепрессант из группы неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов, используемый для лечения ряда психических расстройств. К ним относятсядепрессивное расстройство, тревожное расстройство, биполярное аффективное расстройствои синдром дефицита внимания с гиперактивностью. АМТ также применятся для профилактики мигрени, лечении нейропатической боли, фибромиалгии и постгерпетической невралгии и бессонницы[1].Некоторые данные свидетельствуют о том, что АМТ может быть более эффективным, чем другие антидепрессанты [2, 3], включая СИОЗС[4], хотя он редко используется в качестве антидепрессанта первой линии. Из-за более высокой токсичности при передозировке и, как правило, более плохой переносимости, АМТ используется в качестве препарата второй линии, когда СИОЗС эффективны[5].

АМТ был разработан исследовательской группой в MerckandCo, в 1961 году впервые появился на рынке и был утвержден FDA в качестве антидепрессанта под торговой маркой Elavil. Одновременно с этим, европейским фармацевтическим фирмам Hoffmann-LaRoche и, чуть позже, H. LundbeckandCo удалось синтезировать АМТ посредством соответствующей модификации химической структуры имипрамина и фирма Roche получила Европейские права на производство АМТ под торговой маркой Saroten [6].Наиболее распространенные побочные эффекты АМТ, такие как помутнение зрения, сухость слизистых оболочек, нарушение зрения (мидриаз и циклоплегия), повышение внутриглазного давления, запор и задержка мочи обусловлены его антихолинергическим действием. Седативный эффект, как полагают, опосредуется блокадой гистаминовых рецепторов [7]. АМТ в высоких дозах также имеет некоторые НР со стороны ССС: аритмия, синусовая тахикардия и удлинение интервала QT [8], что обусловлено его ингибирующим действием на ангиогенез. АМТ ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез посредством блокады оси аутофагического потока лизонгомальной кислой сфингомиелиназы (ASM). Полиморфные варианты гена *ASM* представляют интерес в качестве мишени для персонализированного подхода к подбору антидепрессанта и минимизации НР [9].АМТ также может вызывать потерю либидо, импотенцию, сонливость, бессонницу и ночные кошмары [10].

Лекарственные формы

АМТ представляет собой высоколипофильное трициклическое соединение, хорошо растворимое в воде и спирте. АМТ назначают перорально в виде таблеток, драже и капсул пролонгированного действия, либо парентерально в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Таблетки принимают внутрь после еды, не разжевывая, для уменьшения раздражения слизистой оболочки желудка.Режим дозирования АМТ зависит отнозологии: при терапии депрессивного расстройстварекомендуемая начальная доза для взрослых — 20–50 мг 1 раз в день на ночь, далее дозу увеличивают до 150–200 мг/сутки в 3 приема, при этом наибольшая часть дозы принимается на ночь. Суточную дозуувеличивают до 300 мг в случае, если после 2 недель приема не наступило улучшение состояния пациента. После исчезновения депрессивных симптомов дозу препарата уменьшают до 50–100 мг/сут и продолжают терапию не менее 3 месяцев. При назначении АМТ для лечения хронической боли достаточно низких доз препарата — 60–100 мг, для профилактики мигрени — 10–25 мг. Для прекращения приема необходимо постепенно снижать дозу препарата, чтобы избежать синдрома прекращения приема препарата [11].

Механизм действия

Механизм действия АМТ недостаточно изучен. Известно, что АМТ выступает в качестве антагониста Н1-гистаминовых рецепторов, М1- и М2-мускариновых холинорецепторов и α1-адренорецепторов. АМТ является ингибитором обратного захвата норадреналина в адренергических нервных окончаниях, оказывает влияние на уровень как серотонина, так и норэпинефрина, что является главным механизмом действия при депрессивном расстройстве [12]. Были показаны два различных адренергически-опосредованных механизма, с помощью которых АМТ снимает невропатическую аллодинию. Один из этих механизмов является центральным, в котором принимают участие α2-адренорецепторы, а также MOR и DOR опиоидные рецепторы. Этот центральный механизм приводит к быстрому и временному облегчению механической аллодинии. Другой механизм – периферический, отсроченный, но более продолжительный, и требует участия норадреналина в периферических симпатических окончаниях и β2-адренорецепторов,

а также DOR рецепторов опиоидной системы. Этот периферический механизм обеспечивает отсроченное облегчение механической аллодинии и основывается на анти-нейроиммунном действии [13].

Фармакокинетика и фармакодинамика

АМТ метаболизируется в печени системой цитохрома Р450, в основном CYP2C19 и CYP2D6 [14]. CYP2C19 является основным ферментом, принимающим участие в деметилировании АМТ, тогда как АМТ и его активный метаболит – нортрипилин подвергаются бензильному гидроксилированию, главным образом посредством CYP2D6 [15]. Гидроксинортриптилин является наиболее распространенным метаболитом АМТ у людей. Существует два энантиомерагидроксинортриптилина, энантиомер Е образуется примерно в 5 раз выше, чем энантиомер Z [16].

АМТ полностью, но медленно всасывается из ЖКТ после перорального приема, и пиковые концентрации в плазме обычно достигаются через 4–8 часов.АМТ подвергается печеночной элиминации, и его системная биодоступность колеблется от 33% до 62% после перорального приема [17]. От одной трети до половины дозы препарата выводится в течение 24 часов. Период полувыведения препарата колеблется от 10 до 28 ч для АМТ и от 16 до 80 ч для его активного метаболита нортриптилина [18].АМТ легко проходит через гистогематические барьеры: ГЭБ, плацентарный барьер и проникает в грудное молоко[16].

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска.

1) Фармакогенетические маркерыфармакокинетики АМТ (табл.1): варианты генов изофермента цитохрома Р450 (*CYP2D6* и *CYP2C19*);

2) Фармакогенетические маркерыбезопасности терапии АМТ (табл.2): варианты генов цитохрома Р450 (*CYP2D6*) и Р-гликопротеина (*ABCB1*);

3) Фармакогенетические маркерыэффективности терапии АМТ (табл.3): ОНВ гена Р-гликопротеина (*ABCB1*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМТ (табл. 1):

Ген CYP2D6 Идентифицировано более 100 известных аллельных вариантов. Наиболее часто встречающиеся аллели делятся на функциональные группы следующим образом: нормальная функция (например, *CYP2D6* *1 и *2), снижение функции (например, *CYP2D6* *9, *10

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМТ

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
CYP2D6	Фермент CYP2D6	*CYP2D6* *4 (rs3892097)	Носительство генотипа А/Аассоциировано соснижением метаболизма	19
			Носительство генотипа*4/*4 ассоциировано с повышением соотношения АМТ/(Е) -10-ОН-NT	20
		*CYP2D6*3 rs35742686 (2549delA)	Носительство аллели *3 ассоциировано со снижениемметаболизма	21
		*CYP2D6*5	Носительство аллели *5 ассоциировано со снижениемметаболизма	
		*CYP2D6*6 rs5030655 (1707delT)	Носительство аллели *6 ассоциировано со снижениемметаболизма	
		CYP2D6 *4 *CYP2D6* *5	Носительство генотипа*4/*4 и *4/*5 ассоциировано со снижениемметаболизма	22
CYP2C19	Фермент CYP2C19	*CYP2C19*2 rs4244285 (G > A)	НосительствогенотипаА/Аи А/Gассоциировано со снижениемметаболизма	23
		*CYP2C19*1 *CYP2C19*2 *CYP2C19*3	Носительство генотипа*1/*3, *1/*2, *2/*2 и *2/*3 ассоциировано с повышением соотношения АМТ/нортриптилин	24
		*CYP2C19*3 rs4986893 (636G>A)	Носительство аллели *3 ассоциировано со снижениемметаболизма	21
		*CYP2C19*17	Носительство аллели *17 ассоциировано с повышением метаболизма	23

и *41) и отсутствие функции (например, *CYP2D6* *3–*6)[30]. Установлено, что у носителей аллелей *CYP2D6**3, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, и генотипа A/A ОНВ*CYP2D6* *4 регистрируется сниженный метаболизм АМТ [19, 20, 21], как и у носителей генотипов *4/*4 и *4/*5. Таким пациентам необходима корректировка дозы АМТ: доза должна быть меньше, чем для активных или нормальных метаболизаторов [22].

Ген CYP2C19 Идентифицировано более 35 аллельных вариантов. Хотя существуют этнические различия в частотах аллелей, большинство пациентов являются носителями аллелей *CYP2C19* *1, *2, *3 или * 17. *CYP2C19* *1 – аллель мажорного типа, кодирующий полностью функциональный фермент. *CYP2C19* *2 – *8 не являются функциональными аллелями, из которых наиболее часто встречаются*CYP2C19**2, при этом *CYP2C19**3 чаще встречается у азиатов [31]. Носительство аллели CYP2C19 *17 приводит к усиленной транскрипцию гена, что в свою очередь повышаетактивность изофермента CYP2C19, соответственно его носители классифицируется как «быстрый метаболизатор» (БМ). Для АМТ было показано, что носители генотипов A/A и A/GSNV*CYP2C19* *2 имеют сниженный метаболизм АМТ [23], как и носители аллели*CYP2C19* *3. Таким пациентам необходима корректировка дозы АМТ: доза должна быть меньше, чем для быстрых или нормальных метаболизаторов [21]. У носителей генотипов *1/*3, *1/*2, *2/*2 и *2/*3 гена *CYP2C19*зарегистрировано повышенное соотношение АМТ/нортриптилин в ПК [24]. Для носителей аллели*CYP2C19**17 (БМ) необходима корректировка дозы препарата: доза должна быть выше, чем для ММ [23].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМТ.

Ген CYP2D6 Показано, что метаболит АМТ – нортриптилин преимущественно вызывает возникновение НР при терапии АМТ. При нарушении клиренсанортриптилина в следствие отсутствия или снижения активности ферментаCYP2D6 повышается риск развития НР.У носителей генотипа *2/*29 регистрируются более тяжелые НР при приеме АМТ, чем у носителей аллелимажорного типа [25]. Носители генотипа *4/*4 имеют повышенный риск развития НР при приеме АМТ [19]. У БМ и СБМпри приеме АМТ установлено снижение вероятности возникновения НПР: запоров, сухости во рту, усталости, задержки мочеиспускания [25]. Для носителей генотипов *1/*4, *2/*4, *2/*5, *4/*41 и *4/*10 – показан повышенный риск развития лекарственной токсичности при приеме АМТ [26].

Ген ABCB1Р-гликопротеин – продукт гена *ABCB1*является белком-переносчиком многих ЛС через ГЭБ. Носительство ОНВ гена *ABCB1* может оказывать влияние на развитие НР при приеме АМТ. У носителей генотиповC/T и C/C SNV rs2032583 гена *ABCB1*зарегистрирован высокий риск развития НР по сравнению с носителями генотипа T/T [27].

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМТ

Ген	Продукт	Вариант	Результат	Источник
CYP2D6	Фермент CYP2D6	2509G>T *CYP2D6**2/*29 (K245N)	Носительство генотипа *2/*29 ассоциировано с высоким риском развития НР	25
		*CYP2D6** 4	Носительство генотипа *4/*4ассоциировано с высоким риском развития НР	19
		Быстрые (БМ) и ультрабыстрые (СБМ) метаболизаторы	Низкий риск развития НР: запоров, сухости во рту, усталости, задержки мочеиспускания	25
		CYP2D6 *1 *CYP2D6* *2 *CYP2D6* *4 *CYP2D6* *5 *CYP2D6* *10 *CYP2D6**41	Носительство генотипа *1/*4, *2/*4, *2/*5, *4/*41 и *4/*10ассоциировано с высоким риском развития лекарственной токсичности	26
ABCB1	Р-гликопротеин	rs2032583	Носительство генотипа C/T и C/C ассоциировано с высоким риском развития НР	27

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМТ

Ген ABCB1 Установлено, что носители генотипов C/C и C/TOHBrs2032583 гена *ABCB1* имеют высокую вероятность наступления ремиссии при терапии депрессивного расстройства АМТ [29]. У носителей аллели C OHB rs4148739, аллели A OHB rs2235015, аллелиGSNV rs4148740, аллели C OHB rs11983225 и аллелиGOHB rs10248420 выявлена высокая вероятность достижения ремиссии при приеме многих антидепрессантов, в том числе АМТ [28].

Таблица 3

Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМТ

Ген	Продукт	Вариант	Результат	Источник
ABCB1	Р-гликопротеин	rs4148739	Носительство аллели C ассоциировано с высокой вероятностью достиженияремиссии	28
		rs2235015	Носительство аллели A ассоциировано с высокой вероятностью достижения ремиссии	
		rs4148740	Носительство аллели G ассоциировано с высокой вероятностью достижения ремиссии	
		rs11983225	Носительство аллели C ассоциировано с высокой вероятностью достижения ремиссии	
		rs10248420	Носительство аллели G ассоциировано с высокой вероятностью достижения ремиссии	
		rs2032583	Носительство генотипа C/C и C/T ассоциировано с высокой вероятностью достижения ремиссии	29

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leucht C., Huhn M., Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. doi:10.1002/14651858.cd009138.pub2.
2. Barbui C., Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials // The British Journal of Psychiatry. 2001; 178(02), 129–144.doi:10.1192/bjp.178.2.129.
3. Cipriani A., Furukawa T.A.,Salanti G., Chaimani A., Atkinson L. Z., Ogawa Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis //FOCUS. 2018; 16(4), 420–429. doi:10.1176/appi.focus.16407.
4. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability // Journal of Affective Disorders.2000; 58(1):
5. 19–36.doi:10.1016/s0165-0327(99)00092-0.
6. Rossi, S, ed. (2013). Australian Medicines Handbook (2013 ed.). Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.
7. Lassen N. Die Geschichte der Thioxanthene. In: Linde OK Ed, PharmakopsychiatrieimWandel der Zeit. Klingenmünster: TiliaVerlag 1988; 170-83
8. Richelson E. Tricyclic antidepressants and H1 receptors. Mayo Clinic Proceedings. 1979;54(10):669–674. PMID 39202.
9. Zemrak W.R., Kenna G.A. Association of Antipsychotic and Antidepressant Drugs With Q-T interval Prolongation // American Journal of Health-System Pharmacy. 2008; 65(11): 1029–1038. doi:10.2146/ajhp070279.
10. Guan Y., Li X., Umetani M., Boini K.M., Li P.-L., Zhang Y. Tricyclic antidepressant amitriptyline inhibits autophagic flux and prevents tube formation in vascular endothelial cells // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2018. doi:10.1111/bcpt.13146
11. “Endep Amitriptyline hydrochloride” (PDF). TGA eBusiness Services. Alphapharm Pty Limited. 10 December 2012.
12. Moore R.A., Derry S., Aldington D., Cole P., Wiffen P.J. Amitriptyline for neuropathic pain in adults // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. doi:10.1002/14651858.cd008242.pub3.
13. Bryson H.M., Wild, M.I. Amitriptyline // Drugs & Aging. 1996; 8(6), 459–476.doi:10.2165/00002512-199608060-00008.
14. Dollery Sir Colin (1991) editor. Therapeutic Drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone, A95–A100.
15. Kremer M., Yalcin I., Goumon Y., Wurtz X., Nexon L., Daniel D. et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline // The Journal of Neuroscience. 2018; 1004–1018.doi:10.1523/jneurosci.1004-18.2018.
16. Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod V.L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2013; 93(5), 402–408.doi:10.1038/clpt.2013.2.
17. Breyer-Pfaff U. The Metabolic Fate of Amitriptyline, Nortriptyline and Amitriptylinoxide in Man // Drug Metabolism Reviews. 2004; 36(3-4), 723–746.doi:10.1081/dmr-200033482.
18. Rudorfer M.V., Potter W.Z. Metabolism of tricyclic antidepressants //Cellular and Molecular Neurobiology. 1999; 19(3), 373–409. doi:10.1023/a:1006949816036.
19. Schulz P., Turner-Tamiyasu K., Smith G., Giacomini, K. M., &Blaschke, T. F. Amitriptyline disposition in young and elderly men //Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1983; 33(3), 360–366. doi:10.1038/clpt.1983.46.

20. Bowden C.L., Koslow S.H., Hanin I., Mass J.W., Davis J.M., Robins E. Effects of amitriptyline and imipramine on brain amine neurotransmitter metabolites in cerebrospinal fluids // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1985; 37(3), 316–324. doi:10.1038/clpt.1985.46.

21. Bijl M.J., Visser L.E., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H., et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants //British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 65(4), 558-564.doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x.

22. Halling J., Weihe P., Brosen K. The CYP2D6 polymorphism in relation to the metabolism of amitriptyline and nortriptyline in the Faroese population // British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 65(1), 134–138.doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02969.x.

23. Hicks J.K., Sangkuhl K., Swen J.J., Ellingrod V.L., Muller D.J., Shimoda K. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update //Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017; 102(1), 37–44. doi:10.1002/cpt.597.

24. Koski A., Sistonen J., Ojanperä I., Gergov M., Vuori E., Sajantila A. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies //Forensic Science International. 2006; 158(2-3), 177–183. doi:10.1016/j.forsciint.2005.05.032.

25. De Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. The Pharmacogenomics Journal. 2010; 11(5), 359–367. doi:10.1038/tpj.2010.39.

26. Shimoda K., Someya T., Yokono A., Morita S., Hirokane G., Takahashi S. et al. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002; 22(4), 371–378. doi:10.1097/00004714-200208000-00007.

27. Chaudhry M., Alessandrini M., Rademan J., Dodgen T.M., Steffens F.E., van Zyl D.G. et al. Impact of CYP2D6 genotype on amitriptyline efficacy for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a pilot study // Pharmacogenomics. 2017; 18(5), 433–443. doi:10.2217/pgs-2016-0185.

28. Steimer W. Amitriptyline or Not, That Is the Question: Pharmacogenetic Testing of CYP2D6 and CYP2C19 Identifies Patients with Low or High Risk for Side Effects in Amitriptyline Therapy // Clinical Chemistry. 2005; 51(2), 376–385.doi:10.1373/clinchem.2004.041327.

29. De Klerk O.L., Nolte I.M., Bet P.M., Bosker F.J., Snieder H., den Boer J.A., et al. ABCB1 gene variants influence tolerance to selective serotonin reuptake inhibitors in a large sample of Dutch cases with major depressive disorder // Pharmacogenomics Journal. 2013; 13(4):349-53. doi:10.1038/tpj.2012.16.

30. Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M. et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression // Neuron. 2008; 57(2), 203–209.doi:10.1016/j.neuron.2007.11.017.

31. Kato M., Fukuda T., Serretti A., Wakeno M., Okugawa G., Ikenaga Y. et al. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2008; 32(2), 398–404. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.003.

32. Gaedigk A., SimonS.D., Pearce R.E., Bradford L.D., Kennedy M.J., Leeder, J.S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype // Clinical pharmacology and therapeutics. 2007; 83, 234-42. doi:10.1038/sj.clpt.6100406.

33. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E., Stein C.M., Hulot J.-S., Johnson J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy // Clinical pharmacology and therapeutics 90(2), 328-332. doi:10.1038/clpt.2011.132.

7.3. Фармакогенетика венфлаксина

Венлафаксин (ВНЛ) — антидепрессант из класса ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). Препарат официально одобрен для использования при лечении депрессивных расстройств, генерализованного тревожного расстройства (ГТР), социального тревожного расстройства и панического расстройства [1]. Начиная с 2014 года ВНЛ рекомендуется в качестве препарата первой линии при терапии генерализованной тревоги, социальной тревоги, панического расстройства, БДР и рассматривается как препарат второй линии при терапии обсессивно-компульсивного расстройства [2]. ВНЛ также используется «off-label» для профилактики мигрени [3], для уменьшения симптомов, связанных с менопаузой [4] и для лечения нейропатической боли [5]. ВНЛ впервые был синтезирован компанией Wyeth в 1993 г., а в течение 1994-1996 гг. внедрен в клиническую практику в США, Канаде, ряде стран Европейского Союза, а затем и в других странах [6].

ВНЛ противопоказан детям и подросткам. Результаты клинических испытаний ВНЛвыявили статистически значимое увеличение суицидальных мыслей у пациентов моложе 25 летпри приеме препарата [7]. В другом анализе ВНЛпродемонстрировал терапевтический эффект, равноценный плацебо среди детей 7–11 лет, но при этом значительно редуцировал симптомы депрессии у подростков 12-17 лет. Однако в обеих

группах враждебность и суицидальное поведение возросли по сравнению с группой, принимающей плацебо [8].

Исследование, опубликованное в мае 2010 года журналом CanadianMedicalAssociationJournal, предполагает, что применение ВНЛ во время беременностиувеличивает риск выкидыша и использование препарата возможно лишь в случае крайней необходимости [9]. Исследование, проведенное в рамках национального проекта по профилактике врожденных дефектов, опубликованное в 2012 году, выявило значительную связь использования ВНЛ во время беременности и нескольких врожденных дефектов, включая анэнцефалию, расщелину неба, дефекты перегородки сердца и коарктацию аорты [10], однако проспективные исследования не показали каких-либо статистически значимых врожденных пороков развития при терапии ВНЛ [11]. ВНЛ не рекомендуется и не одобрен для лечения депрессивных эпизодов при БАР, поскольку препаратчаще, чем СИОЗС и бупропион, вызывает манию и смешанные эпизоды у пациентов с БАР [12].Также, показано, что препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с гипертонической болезнью. В контролируемых клинических испытаниях прием ВНЛ был связан с дозозависимым повышением антидепрессанта [13].

Пациенты, прекращающие прием ВНЛ, обычно испытывают такие симптомы прекращения приема препарата, как дисфория, головные боли, тошнота, раздражительность, эмоциональная лабильность и нарушение сна [14]. ВНЛ, аналогично пароксетину, имеет более высокую частоту симптомов, вызванных прекращением приема ЛС, от умеренной до тяжелой степени тяжести по сравнению с другими антидепрессантами [15], что может быть связано с коротким периодом полувыведения ВНЛ и его активного метаболита [16, 17].

Механизм действия

ВНЛ (рис. 1) представляет собой бициклическое производное фенилэтиламина — биогенного амина. Механизм действия ЛС на сегодняшний день изучен недостаточно. Считается, что антидепрессивное действие ВНЛ и его метаболита О-десметилвенлафаксина обусловлено потенцированием нейротрансмиттерной активности в ЦНС посредством ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсе[18]. Также было показано, что ВНЛ слабо ингибирует обратный захват дофамина. Ни ВНЛ, ни О-десметилвенлафаксина не связываются с мускариновыми, гистаминовымии альфа-1 адренорецепторами [19, 20].

Лекарственные формы

Период полувыведения ВНЛ и его активного метаболита (о-десметилвенлафаксин) составляет 5 и 11 ч соответственно. Короткий период полувыведения препарата указывает на необходимость применения лекарственной формы с модифицированным высвобождением. ВНЛ гидрохлорид в настоящее время выпускается в виде таблеток с немедленным высвобождением и в виде капсул с пролонгированным высвобождением. Капсулы с модифицированным высвобождением обладают преимуществами в виде улучшенного соблюдения режима приема и снижением риска развития побочных эффектов [21].

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 75 мг/сут в два приема во время еды. В зависимости от переносимости и необходимости дальнейшего клинического эффекта доза может быть увеличена вначале до 150 мг/сут, а при недостаточности клинического эффекта — до 225 мг/сут. При увеличении дозы следует постепенно добавлять по 75 мг/сут с интервалом не менее 4 дней. В амбулаторных условиях не было доказательств увеличения эффективности препарата при дозах, превышающих 225 мг/день для пациентов с умеренной степенью депрессии, однако пациенты с более тяжелой депрессией показывали клинический эффект при дозе ВНЛ 350 мг/сут [22].

Фармакокинетика и фармакодинамика

ВНЛ хорошо всасывается в ЖКТ и интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома Р450, в основном ферментом CYP2D6 [23]. Выявлены три метаболита ВНЛ. Основной метаболит, О-деметилВНЛ, ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина с эффективностью, аналогичной активности исходного соединения, но менее активен в ингибировании обратного захвата дофамина. [20]. N-деметилирование ВНЛ до N-десметилВНЛ обычно является второстепенным метаболическим путем и катализируется CYP3A4 и CYP2C19 [24]. N-десметилВНЛ обнаруживается в моче (1%) и обладает слабыми свойствами ингибирования обратного захвата серотонина и норэпинефрина invitro [25].

Почечная элиминация ВНЛ и его метаболитов является основным путем экскреции. Приблизительно 87% дозы ВНЛ выделяется с мочой в течение 48 часов в виде неизмененного ВНЛ (5%), неконъюгированного О-деметилВНЛ (29%), конъюгированного О-деметилВНЛ (26%) и других незначительных неактивных метаболитов (27%) [26]. Пища не оказывает существенного влияния на всасывание ВНЛ или образование О-деметилВНЛ. Степень связывания ВНЛ с белками плазмы составляет 27 ± 2% при концентрациях от 2,5 до 2215 нг / мл, а О-деметилВНЛ — 30 ± 12% при концентрациях от 100 до 500 нг / мл.

У пациентов с циррозом печени период полувыведения ВНЛ и О-деметилВНЛ продлевается на 30–60%, а клиренс снижается примерно на 30–50% по сравнению со значениями у здоровых людей. У пациентов с более выраженным циррозом печени было показано значительное снижение клиренса ВНЛ (до 90%) [27].У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения препарата и О-деметилВНЛ увеличивается на 40–50%, а клиренс ВНЛ снижается примерно на 24% по сравнению со с таковым у здоровых людей. У пациентов, находящихся на диализе, период полувыведения ВНЛ и О-деметилвенлафаксина был увеличен до 142–180%, а клиренс снижен на 56–57%[28].

Фармакогенетика

Ввиду большого количества НР, возникающих при приеме ВНЛ, требуется тщательный персонализированный подбор дозы препарата. С целью решения этой проблемы фармакогенетические исследования направлены на определение предикторов эффективности лечения ВНЛ. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров:

1) Фармакогенетические маркеры метаболического профиля (табл. 1):SNV генов изоферментов цитохрома Р450 (*CYP2D6, CYP2C19*);

2) Фармакогенетические маркеры безопасности терапии (табл. 2):SNV генов цитохрома Р450 *(CYP2D6, CYP2C19)*, Р-гликопротеина (*ABCB1*), рецептора серотонина (*HTR1B*);

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ВНЛ(табл. 3):SNV генов Р-гликопротеина (*ABCB1*), рецептора серотонина (*HTR2A*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), триптофангидроксилазы (*TPH2*), ионотропного рецептора глутамата (*GRIA3).*

1) Фармакогенетические маркеры метаболического профиля.

В литературе обширно представлены данные о полиморфных вариантах генов *CYP2D6* и *CYP2C19,*влияющих на метаболический профиль ВНЛ. Результаты представлены ниже и в табл.1.

Гены CYP2D6 и CYP2C19 Фармакокинетика ВНЛ зависит от фенотипа метаболизатора CYP2D6 и CYP2C19. Существует корреляция между генотипом и метаболическим отношени-

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВНЛ

Продукт	Ген	Варианты	Результаты	Источник
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	*CYP2D6**1 *CYP2D6**10	Носительство *CYP2D6* *1/*10 ассоциировано с увеличением Cmax и AUC ВНЛ	29
		CYP2D6 *4 (rs3892097)	Носительство C/T и T/T (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	30
		CYP2D6 *3 *CYP2D6* *4	Носительство *CYP2D6**3/*4ассоциировано с уменьшением клиренса препарата	31
		*CYP2D6**5 *CYP2D6**4	Носительство *CYP2D6**5/*4(ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	32
		*CYP2D6**6 *CYP2D6**4	Носительство *CYP2D6**6/*4 – (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	
		*CYP2D6**4 *CYP2D6**17	Носительство *CYP2D6**4/*17 (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	33
		CYP2D6 *4 *CYP2D6**41	Носительство *CYP2D6**4/*41 (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	
		CYP2D6 *5 *CYP2D6* *10	Носительство *CYP2D6**5/*10 ассоциировано с увеличением Cmax и AUC	34
		*CYP2D6**6	Носительство *CYP2D6**6/*6 (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	32
		CYP2D6 *10	Носительство *CYP2D6**10/*10 ассоциировано с увеличениемCmax и AUC	29
Фермент CYP2C19	*CYP2C19*	*CYP2C19**2	Носительство *CYP2D6**2/*2 (ММ) ассоциировано с повышением концентрации препарата	35

ем ВНЛ к О-деметилВНЛ, что было показано в ряде исследований [45, 46]. CYP2D6 отвечает за метаболизм многих назначаемых ЛС, включая антидепрессанты, антипсихотики, анальгетики и бета-блокаторы. Ген *CYP2D6* является высоко полиморфным, с более чем 100 описанными аллелями. *CYP2D6**1 является аллельюмажорного типа и связан с нормальной ферментативной активностью и фенотипом «экстенсивного метаболизма». *CYP2D6**2, *33 и *35 аллели также связаны с нормальной ферментативной активностью. Другие аллели, такие как *3, *4, *5 и *6 включают варианты, которые приводят ксинтезу нефункционирующего фермента, а аллели *10, *17 и *41 -фермента с пониженной активностью [47]. Существуют большие межэтнические различия в частоте этих аллелей: *3, *4, *5, *6 и *41 чаще встречаются у европеоидов, *17 чаще встречаются в африканской популяции, а *10 — в азиатской [48]

Пациенты, которые имеют несколько функциональных копий гена *CYP2D6*, являются «ультрабыстрыми метаболизаторами» (УМ). Данные свидетельствуют о том, что данный фенотип не оказывает существенного влияния на лечение ВНЛ, но в качестве меры предосторожности следует контролировать уровень ЛС и может потребоваться увеличение дозы препарата [49, 51]. Для УМ доза ВНЛ должна быть увеличена до 150% от средней дозы, или следует рассмотреть альтернативный препарат (например, циталопрам, сертралин) у пациентов с нормальным почечным клиренсом [30].

Носители двух неактивных аллелей *5/*4, *6/*4, *4/*17 или *4/*41являются медленными метаболизаторами (ММ) у которых наблюдается отсутствие активности CYP2D6 и нарушение способности метаболизировать ВНЛ. У носителей генотипов C/T и T/TOHBCYP2D6 *4происходит медленный метаболизм ВНЛ, что приводит к повышению концентрации препарата в плазме крови и способствует развитию НР даже при приеме низких доз. Для таких пациентов необходим тщательный подбор дозы препарата: доза должна быть меньше, чем для активных или нормальных метаболизаторов[30, 32, 33].

Также показано, что наличие полиморфных вариантов гена*CYP2D6* оказывает влияние на клиренс, Cmax и AUCВНЛ. У носителей генотипа *3/*4 наблюдается уменьшение клиренса ВНЛ. Для носителей генотипов *1/*10, *5/*10 и *10/*10 показано увеличение Cmax и AUC препарата [29; 31; 34].

Полиморфные варианты гена *CYP2C19* изучены недостаточно. Установлено, что упациентах с депрессивным расстройством, которые являются носителями генотипа *2/*2 гена *CYP2C19* наблюдается медленный метаболизм и повышенная концентрация ВНЛ в ПК. Для таких пациентов необходимо снижение дозы препарата ниже рекомендуемой [35].

2) Фармакогенетические маркеры безопасности терапии (табл. 2):

Степень выраженности и частота проявления НР при приеме ВНЛ может обусловлена в том числе и фармакогенетическими аспектами. Результаты исследований представлены ниже и в табл.2

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ВНЛ

Продукт	Вариант	Ген	Результаты	Источник
Ферменты системы цитохрома Р450	*CYP2D6**4 *CYP2D6**5	*CYP2D6*	Носительство *CYP2D6**5/*4ассоциировано сповышением риска развития НПР	32
	*CYP2D6**4 *CYP2D6**6		Носительство *CYP2D6**6/*4ассоциировано с повышением риска развития НПР	
	*CYP2D6**6		Носительство *CYP2D6**6/*6ассоциировано с повышением риска развития НПР	
	*CYP2D6**81 (rs367543000)		Носительство генотипа A/G ассоциировано с повышением риска развития возбуждения и дисфории	36
	rs4244285	*CYP2C19*	Носительство генотипа A/Gассоциировано с повышением риска развития возбуждения и дисфории	
Р-гликопротеин	rs2032582	*ABCB1*	Носительство аллели А ассоциировано с повышением риска возникновения суицидальных мыслей	37
Рецептор серотонина	rs130058	*HTR1B*	Носительство аллелиаллелиА ассоциировано с низким риском возникновения суицидальных мыслей	38

Гены CYP2D6 и***CYP2C19***При терапии ВНЛ необходимо учитывать риск развития НР для каждого пациента. В исследованиях особое внимание уделяется полиморфным вариантам генов*CYP2D6* и *CYP2C19*. Для носителей генотипов *5/*4, *6/*4, *6/*6 и A/G (rs367543000) гена *CYP2D6* и A/G (rs4244285) гена *CYP2C19* показан повышенный риск развития НР. Для таких пациентов рекомендуется снижение дозы ВНЛ и частый мониторинг состояния пациента [32, 36].

Ген ABCB1Р-гликопротеин – продукт гена *ABCB1* часто является мишенью для изучения оценки риска развития НР при приеме различных препаратов. Для ВНЛ было показано, что носители аллели A (rs2032582) гена *ABCB1* имеют повышенный риск развития суицидальных мыслей при приеме препарата [37].

Ген HTR1Bкодирует 5-HT1bсеротониновые рецепторы, широко распространенные по всей ЦНС, особенно в лобной коре, базальных ганглиях, стриатуме и гиппокампе. Установлено, что активация постсинаптических 5-HT1b рецепторов в гиппокампе вызывает облегчение возбуждающей синаптической передачи, которая изменяется при депрессии [52]. Результаты обследования амбулаторных пациентах с депрессивным расстройством продемонстрировали, что у носителей аллели A (rs130058) наблюдается меньший риск развития суицидальных мыслей при приеме ВНЛ. Однако, авторы указывают на необходимость дальнейших широкомасштабных исследований ввиду небольшой выборки [38].

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ВНЛ (табл. 3)

Ген ABCB1кодирует белок Р-гликопротеин, который транспортирует ряд ЛС и других молекул через ГЭБ. Исследование 400 пациентов с диагнозом депрессивное расстройство показало, что носители аллели C (rs2032583), аллели G (rs4148740), аллели A (rs7787082), аллели C (rs11983225) гена *ABCB1*, принимающие ЛС — субстраты Р-гликопротеина, в частности ВНЛ, имели лучшие шансы на ремиссию, чем носители альтернативных аллелей [39].

Ген HTR2A кодирует 5-HT2A рецепторы серотонина.Предполагается, что изменение общего количества и плотности расположения постсинаптических и пресинаптических 5-HT2A рецепторов в определённых областях мозга может быть звеном патогенеза депрессии, а сверхстимуляция, которая может возникать при приеме серотонинергических препаратов может вызывать развитие серотонинового синдрома [53]. Показано, что у носителей генотипов A/G и G/G (rs7997012) регистрируется значительная редукция тревожных симптомов при приеме стандартных доз ВНЛ по сравнению с носителями генотипа A/A [40].

Ген COMT Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – продукт гена *COMT* – фермент, играющий важную роль в распаде катехоламинов, таких как дофамин, адреналин и норадреналин. COMT катализирует присоединение метильной группы, донором которой служит S-аденозилметионин к катехоламину. У носителей генотипов A/A и A/G(rs4680)регистрируется высокая эффективность терапии ВНЛпо сравнению с генотипом G/G [41].

Таблица 3
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ВНЛ

Продукт	Вариант	Ген	Результаты	Источник
Р-гликопротеин	rs2032583	*ABCB1*	Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии	39
	rs4148740		НосительствоаллелиG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
	rs7787082		Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
	rs11983225		Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
Рецептор серотонина	rs7997012	*HTR2A*	Носительство генотипа A/G и G/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии в отношении редукции тревожных симптомов	40
Катехол-О-метилтрансфераза	rs4680	*COMT*	Носительство генотипа A/A иA/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	41
Триптофангидроксилаза	rs10897346	*TPH2*	Носительство генотипа T/T ассоциировано с отсутствием терапевтического эффекта на стандартные дозы препарата	42
Ионотропный рецептор глутамата	rs3761555	*GRIA3*	Носительство генотипа T/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии	43

Ген TPH2Триптофангидроксилаза — фермент, ограничивающий скорость синтеза серотонина. На первом этапе синтеза серотонина, данный фермент катализирует гидроксилирование 5-гидрокситриптофара. Результаты исследования 2008 года, проведенного на 262 пациентах, госпитализированных с диагнозом депрессивное расстройство,установили, что гомозиготные носители аллели T(rs10879346) гена *TPH2* не отвечали на антидепрессивную терапию в стандартных рекомендуемых дозах препарата [42].

Ген GRIA2 Продукт гена *GRIA2* – ионотропные рецепторы глутамата, которые являются преобладающими возбуждающими нейротрансмиттерными рецепторами. Показано, что у носителей генотипа T/TOHB rs3761555 регистрируетсянизкая эффективность терапии ВНЛ, поэтому данным пациента рекомендуется переход на другой антидепрессант [43].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. KennedyS.H., LamR.W., McIntyreR.S., TourjmanS.V., BhatV., BlierP. etal. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments // *Can J Psychiatry*. 2016 Sep; 61(9): 540-60. DOI: 10.1177/0706743716659417;
2. Katzman M.A., Bleau P., Blier P., Chokka P., Kjernisted K., Van Ameringen M. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry*. 2014; 14 Suppl 1: S1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1;
3. Pringsheim T., Davenport W., Mackie G., Worthington I., Aube M., Christie S.N. et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis // *Can J Neurol Sci*. 2012 Mar; 39 (2 Suppl 2): S1-59. DOI: 10.1017/s0317167100015109;
4. Handley A.P., Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review // *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Jan; 27(1): 54-61. DOI: 10.1002/2327-6924.12137;
5. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M., Buggy D.J., Henman M.C. Venlafaxine for neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 23; (8): CD011091. DOI: 10.1002/14651858.CD011091.pub2;
6. Husbands G.E.M., Yardley J.P., Muth E.A.American Home Products. 2-Phenyl-2-(l-hydroxycycloalkyl or 1 -hydroxycycloalk-2-enyl)ethylamine derivatives. United States patent US 4,535,186. 1985 Aug 13;
7. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research (November 16, 2006). “Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee” (PDF).
8. Emslie G.J., Findling R.L., Yeung P.P., Kunz N.R., Li Y. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Apr; 46(4): 479-88. DOI: 10.1097/chi.0b013e31802f5f03;
9. Broy P., Berard A. Gestational exposure to antidepressants and the risk of spontaneous abortion: a review // *Curr Drug Deliv*. 2010 Jan; 7(1): 76-92. DOI: 10.2174/156720110790396508;
10. Polen K.N., Rasmussen S.A., Riehle-Colarusso T., Reefhuis J. National Birth Defects Prevention Study. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997-2007 // *Birth Defects Res AClinMolTeratol*. 2013 Jan; 97(1): 28-35. DOI: 10.1002/bdra.23096;
11. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding // *Drug Saf*. 2005;28(2):137-52. DOI: 10.2165/00002018-200528020-00005;
12. Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J., Nolen W.A., Grunze H., Licht R.W. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders // *Am J Psychiatry*. 2013 Nov; 170(11): 1249-62. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185;
13. Khurana R.N., Baudendistel T.E. Hypertensive crisis associated with venlafaxine // *Am J Med*. 2003 Dec 1; 115(8): 676-7. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00472-8;
14. Petit J., Sansone R.A. A case of interdose discontinuation symptoms with venlafaxine extended release // *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13(5). pii: PCC.11l01140. DOI: 10.4088/PCC.11l01140;
15. Hosenbocus S., Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents // *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Feb; 20(1): 60-7. PubMed PMID: 21286371;
16. Haddad P.M. Antidepressant discontinuation syndromes // *Drug Saf*. 2001;24(3):183-97. DOI: 10.2165/00002018-200124030-00003;
17. Campagne DM. Venlafaxine and serious withdrawal symptoms: warning to drivers // *MedGenMed.* 2005 Jul 6; 7(3): 22. PubMed PMID: 16369248;
18. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G., Shaw J.L., Thompson L., Nelson D.L. et al.Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo,human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors // N*europsychopharmacology*. 2001 Dec; 25(6): 871-80. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00298-6;
19. Meltzer H.Y., Coyle J.T., Bunney Jr W.E. editors. Psychopharmacology. The third generation of progress. New York: Raven Press; 1987.
20. Holliday S. M., Benfield, P. Venlafaxine // *Drugs*. 1995Feb 49(2): 280–294. DOI: 10.2165/00003495-199549020-00010;
21. Sherman DM, Clark JC, Lamer JU, White SA, inventors. EP Patent No., EP0797991B1. Extended release formulation containing venlafaxine. 2004
22. Cowen, P. J. (1998). Psychopharmacology. Comprehensive Clinical Psychology, 135–161.
23. Sellers EM, Ball SE, Cheung SW, et al. Inhibition by venlafaxine (VF) and other 5HT uptake inhibitors of the polymorphic enzyme CYP2D6 [abstract]. 22nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Honolulu, Dec 13-17, 1993; 163
24. Fogelman S.M., Schmider J., Venkatakrishnan K., von Moltke L.L., Harmatz J.S., Shader R.I., Greenblatt D.J. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected

cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants // *Neuropsychopharmacology*. 1999 May; 20(5): 480-90. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00113-4;

25. Klamerus K.J., Maloney K., Rudolph R.L., Sisenwine S.F., Jusko W.J., Chiang S.T. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite // *J ClinPharmacol*. 1992 Aug; 32(8): 716-24. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb03875.x;

26. Lindauer A., Siepmann T., Oertel R., Jung A., Ziemssen T., Jaehde U. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of venlafaxine: papillary light reflex as a test system for noradrenergic effects // *ClinPharmacokinet*. 2008; 47(11): 721-31. DOI: 10.2165/00003088-200847110-00003;

27. Wyeth Laboratories. Effexor (venlafaxine hydrochloride) tablets prescribing information. Philadelphia.Philadelphia PA: 2006 Aug.

28. Wyeth Laboratories. Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) extended-release capsules prescribing information. Philadelphia PA: 2006 Aug.

29. Fukuda T., Nishida Y., Zhou Q., Yamamoto I., Kondo S., Azuma J. The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population // *Eur J ClinPharmacol.* 2000 May; 56(2): 175-80. DOI: 10.1007/s002280050737;

30. Whyte E.M., Romkes M., Mulsant B.H., Kirshne M.A., Begley A.E., Reynolds C.F. 3rd, Pollock B.G. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Jun; 21(6): 542-9. DOI: 10.1002/gps.1522;

31. Eap C.B., Lessard E., Baumann P., Brawand-Amey M., Yessine M.A., O'Hara G., Turgeon J. Role of CYP2D6 in the stereoselective disposition of venlafaxine in humans // *Pharmacogenetics*. 2003 Jan; 13(1): 39-47. PubMed PMID: 12544511;

32. Shams M.E., Arneth B., Hiemke C., Dragicevic A., Müller M.J., Kaiser R. et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine // *J Clin Pharm Ther*. 2006 Oct; 31(5): 493-502. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x;

33. McAlpine D.E., O'Kane D.J., Black J.L., Mrazek D.A. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage // *Mayo Clin Proc*. 2007 Sep;82(9):1065-8. DOI: 10.4065/82.9.1065;

34. Fukuda T., Yamamoto I., Nishida Y., Zhou Q., Ohno M., Takada K., Azuma J. Effect of the CYP2D6*10 genotype on venlafaxine pharmacokinetics in healthy adult volunteers // Br *J ClinPharmacol*. 1999 Apr; 47(4): 450-3. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00913.x;

35. Mikami A., Ohtani H., Hori S., Sawada Y. Pharmacokinetic model incorporating mechanism-based inactivation of CYP2D6 can explain both non-linear kinetics and drug interactions of paroxetine // *Int J ClinPharmacolTher*. 2013 May; 51(5): 374-82. DOI: 10.5414/CP201798;

36. Chua E.W., Foulds J., Miller A.L., Kennedy M.A. Novel CYP2D6 and CYP2C19 variants identified in a patient with adverse reactions towards venlafaxine monotherapy and dual therapy with nortriptyline and fluoxetine // *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Sep; 23(9): 494-7. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328363688d;

37. Wijnen P.A., Limantoro I., Drent M., Bekers O., Kuijpers P.M., Koek G.H. Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity // *Ann ClinBiochem*. 2009 Nov; 46(Pt 6): 527-30. DOI: 10.1258/acb.2009.009003;

38. Perroud N., Bondolfi G., Uher R., Gex-Fabry M., Aubry J.M., Bertschy G. et al.Clinical and genetic correlates of suicidal ideation during antidepressant treatment in a depressed outpatient sample // *Pharmacogenomics.* 2011 Mar; 12(3): 365-77. DOI: 10.2217/pgs.10.189;

39. Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M. et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // *Neuron*. 2008 Jan 24; 57(2): 203-9. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.11.017;

40. Lohoff F.W., Aquino T.D., Narasimhan S., Multani P.K., Etemad B., Rickels K. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J*. 2013 Feb; 13(1): 21-6. DOI: 10.1038/tpj.2011.47

41. Narasimhan S., Aquino T.D., Multani P.K., Rickels K., LohoffF.W.. Variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Psychiatry Res*. 2012 Jun 30; 198(1): 112-5. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.12.034;

42. Tzvetkov M.V., Brockmöller J., Roots I., Kirchheiner J. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment // *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Jun; 18(6): 495-506. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02cb;

43. Pu M., Zhang Z., Xu Z., Shi Y., Geng L., Yuan Y. et al. Influence of genetic polymorphisms in the glutamatergic and GABAergic systems and their interactions with environmental stressors on antidepressant response // *Pharmacogenomics*. 2013 Feb; 14(3): 277-88. DOI: 10.2217/pgs.13.1;

44. Chua E.W., Foulds J., Miller A.L., Kennedy M.A. Novel CYP2D6 and CYP2C19 variants identified in a patient with adverse reactions towards venlafaxine monotherapy and dual therapy with nortriptyline and fluoxetine // *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Sep; 23(9): 494-7. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328363688d;

45. Van Nieuwerburgh F.C., Denys D.A., Westenberg H.G., Deforce D.L. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms // *Int J Psychiatry ClinPract*. 2009 Nov; 13(1): 345-348. DOI: 10.3109/13651500902903016;

46. Kandasamy M., Srinivas P., Subramaniam K., Ravi S., John J., Shekar R. et al. Differential outcomes from metabolic ratios in the identification of CYP2D6 phenotypes--focus on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine // *Eur J ClinPharmacol*. 2010 Sep; 66(9): 879-87. DOI: 10.1007/s00228-010-0829-y;

47. Dean L. Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype // *Medical Genetics Summaries* 2015 Jul 27. PubMed PMID: 28520361;

48. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // *Pharmacogenomics*. 2002 Mar; 3(2): 229-43. DOI: 10.1517/14622416.3.2.229;

49. Waade R.B., Hermann M., Moe H.L., Molden E. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups // *Eur J ClinPharmacol*. 2014 Aug; 70(8): 933-40. DOI: 10.1007/s00228-014-1696-8;

50. Johnson E.M., Whyte E., Mulsant B.H., Pollock B.G., Weber E., Begley A.E., Reynolds C.F. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Sep; 14(9): 796-802. DOI: 10.1097/01.JGP.0000204328.50105.b3;

51. Veefkind A.H., Haffmans P.M., Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype // *Ther Drug Monit*. 2000 Apr; 22(2): 202-8. DOI: 10.1097/00007691-200004000-00011;

52. Cai X., Kallarackal A.J., Kvarta M.D., Goluskin S., Gaylor K., Bailey A.M. et al. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression // *Nat Neurosci*. 2013 Apr; 16(4): 464-72. DOI: 10.1038/nn.3355;

53. Aghajanian G.K., Marek G.J. Serotonin, via 5-HT2A receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release // *Brain Res*. 1999 Apr 17;825(1-2):161-71. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01224-x.

7.4. Фармакогенетика вортиоксетина

Вортиоксетин (ВРТ) — новый препарат из группы атипичных антидепрессантов с мультимодальной активностью, который в настоящее время одобрен для лечения депрессивного расстройства [1]. По сравнению с другими ЛС для лечения депрессии ВРТ обладает уникальным механизмом действия с четко выраженным клиническим профилем, который может оказаться эффективным в качестве альтернативного препарата первой линии и последующей терапии для пациентов, резистентных к терапии другими антидепрессантами [2, 3, 4]. ВРТ является мультимодальным антидепрессантом с двумя различными типами фармакологических мишеней: серотониновые рецепторы и транспортеры. Доклинические исследования показывают, что ВРТ может проявлять свою антидепрессивную активность, модулируя нейротрансмиссию во многих системах, включая норэпинефрин, дофамин, ацетилхолин, гистамин, глутамат и гамма-аминомасляную кислоту [5, 6, 7].

ВРТ был синтезирован в лаборатории компании Лундбек, которые впервые сообщили об открытии и синтезе препарата в статье 2011 года [4]. Далее препарат был одобрен FDA для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых пациентов в США [8] и, спустя несколько месяцев, в Европе (2013 г.) [9].Одним из отличительных особенностей ВРТ является отсутствие негативного влияния на когнитивные функции. Двойное слепое, плацебо- и миртазапин-контролируемое исследование с участием здоровых волонтёров показало, что однократное или повторное введение ВРТ не связано с нарушением когнитивных или психомоторных функций, тогда как для группы миртазапина, наоборот, последние были весьма характерны [10]. Более того, у пожилых пациентов с депрессивным расстройством, получавших монотерапию ВРТ, было установлено улучшение когнитивной сферы, что было подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании [11, 12].

Механизм действия

ВРТ оказывает антидепрессивное действие путем ингибирования обратного захвата серотонина, проявляя при этом высокоизбирательную аффинность к его переносчику (SERT) [4]. Препарат имеет клинически незначимое сродство к переносчикам норадреналина и дофамина. Помимо этого, ВРТ характеризуется сложным рецепторным профилем, являясь прямым агонистом рецептора 5-HT_{1A}, частичным агонистом рецептора 5-HT_{1B} и антагонистом 5-HT_3, 5-HT_7 и 5-HT_{1D}-рецепторов [13]. Согласно современным данным, клиническая значимость прямого агонизма к 5-HT_{1A} рецепторам определяется величиной внутренней активности лиганда: чем более она выражена, тем ярче будет прокогнитивный и антидепрессивный эффекты. Из функциональных аналогов буспирон и тандоспирон обладают лишь 30% и 55% внутренней активность по сравнению с эндогенным серотонином соответственно, тогда как у ВРТ последний параметр оценивается в пределах 95% [14]. Принципиальным отличием ВРТ от группы СИОЗС является предупреждение СИОЗС-индуцированного когнитивного дефицита. Предполагаемый механизм осложнения заключается в активации тормозных ГАМК-ергических нейронов эндогенным серотонином, воздействующим на 5-HT_3 и5-HT_7 рецепторы, что приводит к угнетению катехоламинергических восходящих систем. Блокада ВРТ этих рецепторов оказывает синергетическое действие [3]. Активация высвобождения катехоламинов также сопровождается повышением уровня ацетилхолина и гистамина в неокортексе [7]. Прямое воздействие на 5-HT_{1A} ауторецепторы в ядрах шва при терапии ВРТ приводит к их десенсетивизации по схожему с СИОЗС механизму, однако в первом случае их активность восстанавливается значительно быстрее (24ч против 168ч) [15]. 5-HT_3 постсинаптические рецепторы голубого пятна в случае их блокады ВРТ также перестают оказывать угнетающее воздействие на норадренергические нейроны, тогда как при терапии другими СИОЗС данный эффект неизбежен [3].

Лекарственные формы

ВРТ доступен для перорального приема в виде таблеток с содержанием активного вещества 5, 10, 15 и 20 мг. Начальная и рекомендуемая доза препарата для взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента, суточная доза ВРТ может быть увеличена до максимальной дозы — 20 мг/сут или снижена до минимальной дозы — 5 мг/сут. После полной редукции симптомов депрессии рекомендовано продолжать прием препарата еще в течение по крайней мере 6 месяцев. Пациенты, получающие лечение

ВРТ, могут одномоментно прекратить его прием без необходимости постепенного понижения дозы [16].

Фармакокинетика

Фармакокинетика ВРТ является линейной и пропорциональной дозе, со средним конечным периодом полувыведения приблизительно 66 ч и стабильными концентрациями в ПК, как правило, достигаемыми в течение 2 недель после регулярного приема. Средняя абсолютная пероральная биодоступность ВРТ составляет 75%. Прием пищи не влияет на кинетику препарата [1].

ВРТ интенсивно метаболизируется, главным образом, путем окисления и последующей конъюгации с глюкуроновой кислотой [17]. Основным метаболитом является 3-метил-4-(2-пиперазин-1-ил-фенилсульфанил) бензойная кислота [18], которая считается фармакологически неактивной. Другие метаболиты присутствуют в низких концентрациях в ПК и не способны проникать через ГЭБ, поэтому не считаются фармакологически значимыми [19]. Пол не влияет на рабочую концетрацию препарата [18]. Ферменты цитохрома Р450, ответственные за метаболизм ВРТ, включают CYP2D6, CYP3A4 / 5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 и CYP2B6 [19]. Наиболее значимым из них является CYP2D6. ВРТ не проявляет значительного ингибирования или индукции ферментов цитохрома Р450 и, таким образом, менее подвержен взаимодействию между ЛС [20], хотя может потребоваться корректировка дозы, когда ВРТ вводят совместно с бупропионом (ингибитором CYP2D6 и CYP2B6) или рифампицином (индуктором CYP) [20]. Это свойство ВРТ может быть преимуществом по сравнению с другими антидепрессантами, такими как пароксетин и дулоксетин, которые ингибируют CYP2D6 [21].

Фармакогенетика

Являясь молодым и перспективным препаратом, ВРТ в последние годы стал объектом фармакогенетических исследований. Особое внимание уделяется генам факторов, участвующих в фармакокинетике препарата. Рядом авторов предложена дозировка ВРТ с поправкой на метаболический профиль пациента. Маркерами в этом случая являются полиморфные варианты генов изоформ цитохрома Р450 (*CYP2D6*) и Р-гликопротеина (*ABCB1*). На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВРТ

Ген	Вариант	Продукт	Результат	Источник
CYP2D6	*CYP2D6**1	Фермент CYP2D6	Носительство генотипа (*1/*1) ассоциировано с повышенным клиренсомВРТ по сравнению с носительством фенотипа (*4*4).	23
	*CYP2D6**4		Носительство генотипа (*4/*4) ассоциировано со сниженным клиренсомВРТ. Рекомендуемая суточная доза препарата – 10мг/день	
ABCB1	Нокаутный (*abcb1ab*) и мажорный генотипы	Р-гликопротеин	Концентрации ВРТ в ГМ были в 2,3 раза выше у мышей с генетически дефектным P-gp	24
			Нет ассоциациис изменением клиренса ВРТ	25

Ген *CYP2D6* ВРТ метаболизируется в печени системой цитохрома Р450, в основном — ферментом CYP2D6 и в меньшей степени — CYP2C19 [19]. Генетические вариации в гене *CYP2D6* могут влиять на эффективность воздействия ЛС, в зависимости от того, является ли пациент промежуточным (ПМ), медленным (ММ), быстрым (БМ) или ультрабыстрым (СБМ) метаболизатором препарата [22]. По данным метаанализа однозначным фактом является в два раза большая активность клиренса ВРТ у БМ по сравнению с ММ. ММ необходима корректировка дозы препарата в меньшую сторону от рекомендованной суточной дозы в указанной пропорции. Показано, что носители генотипа (*1/*1) имеют повышенный клиренс ВРТ по сравнению с носителями минорного генотипа (*4/*4). У ММ регистрируется снижение клиренса ВРТ, поэтому рекомендуется использовать суточную дозу препарата для данной группы пациентов в пределах 10мг/день [23].

Ген *ABCB1* Роль Р-гликопротеина в кинетике ВРТ на данный момент обсуждается. *Invivo,* на модели лабораторной мыши (Mus afficinarum) получены противоречивые результаты. Нокаутные по гену мыши (*abcb1ab*) демонстрировали в 2.3 раза большую концентрацию ВРТ в структурах ГМ [24]. Тем не менее, в многофакторном анализе ряда препаратов влияние Р-гликопротеина на клиренс ВРТ оказался незначительным [25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen G., Højer A.M., Areberg J., Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions // *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun; 57(6):673-686. DOI: 10.1007/s40262-017-0612-7;
2. Lomas J., Llewellyn A., Soares M., Simmonds M., Wright K., Eastwood A., Palmer S. The Clinical and Cost Effectiveness of Vortioxetine for the Treatment of a Major Depressive Episode in Patients With Failed Prior Antidepressant Therapy: A Critique of the Evidence // *Pharmacoeconomics.* 2016 Sep; 34(9):901-12. DOI: 10.1007/s40273-016-0417-9;
3. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // *Pharmacol Ther*. 2015 Jan;145:43-57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.00;
4. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jørgensen M., Smith G., Frederiksen K., Jensen K.G. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J Med Chem*. 2011 May 12;54(9):3206-21. DOI: 10.1021/jm101459g;
5. Pehrson A.L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction // *CNS Spectr*. 2014 Apr;19(2):121-33. DOI: 10.1017/S1092852913000540;
6. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine // *CNS Spectr*. 2015; 20(5):455–9. DOI: 10.1017/S1092852915000346;
7. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release // *CNS Spectr*. 2015; 20(4):331–6. DOI: 10.1017/S1092852915000334;
8. FDA Approves Brintellix to Treat Major Depressive Disorder. Drugs.com. URL: https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-brintellix-major-depressive-disorder-3918.html; (accessed August 20, 2019);
9. Brintellix. European Medicines Agency. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brintellix; (accessed January 19, 2016);
10. Theunissen E.L., Street D., Højer A.M., Vermeeren A., van Oers A., Ramaekers J.G. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition // *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jun; 93(6):493-501. DOI: 10.1038/clpt.2013.39;
11. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(4):215–23. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283542457;
12. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct; 17(10):1557-67. DOI: 10.1017/S1461145714000546;
13. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. CNS Drugs. 2014 Sep; 28(9):855-74. DOI: 10.1007/s40263-014-0195-x;
14. Areberg J., Luntang-Jensen M., Søgaard B., Nilausen D.Ø. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Apr; 110(4):401-4. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00810.x;
15. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT1A receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(10):1190–8. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.01.002;
16. Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P.L., Chen Y., Simon J.S. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder // *Int J Clin Prac*t. 2014 Jan; 68(1):49-59. DOI: 10.1111/ijcp.12328;
17. Uldam H.K., Juhl M., Pedersen H., Dalgaard L. Biosynthesis and identification of an N-oxide/N-glucuronide metabolite and first synthesis of an N-O-glucuronide metabolite of Lu AA21004 // *Drug Metab Dispos*. 2011 Dec; 39(12):2264-74. DOI: 10.1124/dmd.111.040428;
18. Areberg J., Søgaard B., Højer A.M. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Sep; 111(3):198-205. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00886.x;
19. Hvenegaard M.G., Bang-Andersen B., Pedersen H., Jørgensen M., Püschl A., Dalgaard L. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004 // D*rug Metab Dispos.* 2012 Jul; 40(7):1357-65. DOI: 10.1124/dmd.112.044610;
20. Chen G., Lee R., Højer A.M., Buchbjerg J.K., Serenko M., Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant // *Clin Drug Investig*. 2013 Oct; 33(10):727-36. DOI: 10.1007/s40261-013-0117-6;
21. Hiemke C., Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors // Pharmacol Ther. 2000. 85(1): 11–28;
22. Stingl J.C., Brockmöller J., Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function // *Mol Psychiatry*. 2013 Mar; 18(3):273-87. DOI: 10.1038/mp.2012.42;

23. Areberg J., Petersen K.B., Chen G., Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Dec; 115(6):552-9. DOI: 10.1111/bcpt.12256;

24. Spieler D., Namendorf C., Namendorf T., Uhr M. abcb1ab p-glycoprotein is involved in the uptake of the novel antidepressant vortioxetine into the brain of mice // *J Psychiatr Res*. 2019 Feb; 109:48-51. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.009;

25. Bundgaard C., Eneberg E., Sánchez C. P-glycoprotein differentially affects escitalopram, levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine transport at the mouse blood-brain barrier in vivo // *Neuropharmacology*. 2016 Apr; 103:104-11. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.009.

7.5. Фармакогенетика дулоксетина

Дулоксетин (ДЛС) — антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), применяемый для лечения депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, фибромиаглии и невропатической боли [1]. По сравнению с его влиянием на обратный захват серотонина и норадреналина ДЛС слабо ингибирует обратный захват дофамина и имеет низкую аффинность связывания с другими нейротрансмиттерными рецепторами, включая адренергические, мускариновые (неселективные) и гистаминовые Н1-рецепторы [2,3].

ДЛС был синтезирован в 80-х годах, но был одобрен в США и Западной Европе только в 2004 году. В конце 1980-х годов компания EliLilly изучала эффекты рацемической смеси 2 энантиомеров (LY227942). Как оказалось, правовращающийся энантиомер LY248686 (ДЛС) обладает большей потентностью к преносчикам моноаминов, чем левовращающийся энантиомер [4, 5]. К моменту официального одобрения использования ДЛС в качестве антидепрессанта в научной литературе были опубликованы результаты единичных исследований. Было показано, что при приеме ДЛС депрессивная симптоматика редуцируется в большей степени, чем при приеме плацебо [6] и флуоксетина [7], но в меньшей степени, чем при терапии кломипрамином [8].

НР, связанные с приемом ДЛС, аналогичны тем, которые регистрируются при применении венлафаксина или СИОЗС. Среди распространенных НРДЛС чаще всего выделяют тошноту и бессонницу. Частота возникновения тошноты 31% при приеме венлафаксина по сравнению с 22% при приеме ДЛС в дозах от 75 до 225 мг и от 40 до 120 мг соответственно [9].Клинические испытания продолжительностью от восьми до девяти недель, в которых изучалось применение ДЛС при депрессии зарегистрировали у пациентов снижение веса на 0,5кг в группе по сравнению с увеличением веса на 0,2кг в группе плацебо [10,11]. Наблюдение в течении 1 года пациентов, принимающих ДЛС, зарегистрировало у них увеличение веса на 1кг [12]. Проспективное исследование также зарегистрировало у пациентов, принимавших ДЛС, сексуальные дисфункции (основным проявлением которой была мужская аноргазмия). Однако через 6 месяцев в группе лечения значимого увеличения побочных эффектов не наблюдалось по сравнению с группой, получавшей плацебо [13]. Менее чем у 2% пациентов зарегистрирована НР в виде задержки мочи [14].

Механизм действия

ДЛС является мощным ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина в нейронах и менее эффективным ингибитором обратного захвата дофамина [12]. ДЛС не обладает значительным сродством к дофаминергическим, адренергическим, холинергическим, гистаминергическим, опиоидным, глутаматным и ГАМК рецепторам. Механизмы, вовлеченные в терапевтическое действиеДЛС при депрессии и тревоге, не были полностью выяснены. Считается, что дисфункциональная передача сигналов серотонина и норэпинефрина связана с увеличением доступности этих нейротрансмиттеров в синаптической щели, которая, как считается, опосредует терапевтический эффект [15]. Увеличение концентрации серотонина и норэпинефрина в дорсальном роге спинного мозга усиливает подавление болевого синдрома по убыванию за счет активации 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2, 5-HT3, α1-адренергических и α2-адренергических рецепторов [16]. 5-HT1 и α2-адренергические рецепторы связаны с Gi/Go, и их

активация приводит к уменьшению передачи сигналов аденилатциклаза/протеинкиназа А, которая способствует ингибированию активности нейронов [17].

Лекарственные формы

ДЛС доступен для перорального приема в виде капсул с дозировкой действующего вещества 30 и 60мг. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 60мг/сут однократно независимо от приема пищи. В некоторых случаях необходимо увеличить дозу ДЛС с 60 мг/сутки до максимальной дозы 120 мг/сутки в 2 приема.У пациентов с почечной недостаточностью или с нарушением функции печени начальная доза препарата должна быть снижена до 30 мг/сутки [18]. Резкая отмена может привести ксиндрому прекращения приема препарата, проявляющийся чаще головокружением, беспокойством, тошнотой и головной болью. Поэтому дозуДЛСнеобходимо снижать постепенно [11].

Фармакокинетика и фармакодинамика

ДЛС является кислотно-лабильным и требует разработки состава, в котором используются гранулы с энтеросолюбильным покрытием для защиты ДЛС от разложения в кислой среде желудка. Лекарственная форма с отсроченным высвобождением предотвращает растворение в кислой среде желудка, но обеспечивает немедленное высвобождение и быстрое всасывание в тонкой кишке. После перорального приема ДЛС хорошо всасывается со средним временем до достижения максимальной концентрации в ПК (Cmax) через 6 часов после введения. Абсолютная пероральная биодоступность в среднем составляла 50% в диапазоне от 30% до 80% после однократной дозы 60 мг [19].

ДЛС имеет большой кажущийся объем распределения, оцененный между 1640 и 1943л в литературе, что, вероятно, связано с его высокой растворимостью в липидах [19], [20]. Исследования также показали, что он на 96% связан с альбумином и a1-кислым гликопротеином [19]. ДЛС метаболизируется с образованием окислительных и конъюгированных метаболитов. Когда 14С-меченный ДЛС перорально вводят здоровым добровольцам, исходное соединение составляет всего 3% от циркулирующей дозы в плазмекрови. Метаболиты ДЛС не являются активными [19].Основной метаболический путь для ДЛС включает окисление нафтильного кольца с последующим конъюгированием в печени. В исследовании 91% радиоактивно меченного ДЛС было восстановлено после перорального введения добровольцам. 72% метаболитов выводится почками, 19%выводится с калом. Окисление ДЛС в печени опосредуется системой цитохрома Р450 (CYP). Исследования показали, что CYP1A2 и CYP2D6 являются основными ферментами, ответственными за метаболизмДЛС. Совместное введение мощных ингибиторов CYP1A2 (например, флувоксамин) или CYP2D6 (например, пароксетин) может увеличить уровень ДЛС в ПК [13].

Фармакогенетика

Для ДЛС на сегодняшний день можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска.

1) Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ДЛС(табл. 1): варианты генов ферментов системы цитохрома Р450 (*CYP2D6*);

2) Фармакогенетические маркерыбезопасности терапии ДЛС (табл. 2): варианты генов ферментов системы цитохромаР450 (*CYP2D6* и*CYP2C19*);

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ДЛС (табл. 3): варианты генов катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), интерлекина-6 (*IL-6*), рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона-1 (*CRHR1*), рецептора дофамина-3 (*DRD3)*, невральной молекулы межклеточной адгезии-1 (*NCAM1*).

1) Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ДЛС.

ДЛС подвергается метаболизму в печени, образованные метаболиты не являются активными. В связи в этим исследований фармакогенетических аспектов фармакокинетики ДЛС практически не проводилось. Установлена зависимость метаболизма ДЛС от фенотипа фермента CYP2D6 (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические аспекты фармакокинетики ДЛС

Продукт	Вариант	Ген	Результат	Источник
CYP2D6	Промежуточные метаболизаторы (ПМ)	*CYP2D6*	Метаболизм ДЛС выше, чем у ЭМ	21
	Экстенсивные метаболизаторы (ЭМ)		Метаболизм ДЛС ниже, чем у ПМ	

Ген CYP2D6ДЛС подвергается окислению главным образом CYP1A2 и в меньшей степени CYP2D6 с последующим метилированием или конъюгацией и почечной экскрецией конъюгированных метаболитов.Показано, что метаболизм ДЛС был выше у пациентов с фенотипом «промежуточных метаболизаторов», чем у «экстенсивных метаболизаторов». Однако в исследовании нет указания на конкретный генотип пациентов [21].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ДЛС

Для многих ЛС показано, что фармакогенетические аспекты могут оказывать влияние на развитие НПР. Однако, исследований в этой области для ДЛС не проводилось. Есть лишь одно исследование, где ДЛС представлен в качестве одного из нескольких препаратов (табл. 2).

Гены CYP2D6 и CYP2C19 Влияние низкой или высокой активности CYP2D6 и CYP2C19 на уровни различных антидепрессантов в ПК и развитие НР было продемонстрировано неоднократно [23, 24]. У пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, принимающих различные ЛС, в том числе и ДЛС не было установлено связи между частотой и степенью выраженности НПР и носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6* и *CYP2C19* (табл. 2) [22].

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ДЛС (табл. 3)

Ген COMT Ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT)* расположен на хромосоме 22q11 и его продукт катализирует перенос метильной группы из S-аденозилметионина в катехоламины, включая нейротрансмиттеры дофамин, адреналин и норадреналин. В европеоидной популяции у пациентовс депрессивным расстройством- носителей генотипа G/G OHB rs165599 гена *COMT* зарегистрированазначимо большая чувствительность к ДЛС по сравнению с носителями генотипа A/A [25].

Ген IL-6 Уровень IL-6 в ПК является биомаркером фармакорезистентностной депрессии [28]. Кроме того, лечение противовоспалитель-

Таблица 2

Фармакогенетические аспекты безопасности терапии ДЛС

Продукт	Вариант	Ген	Результат	Источник
Фермент *CYP2D6*	*CYP2D6* *1 *CYP2D6* *10 *CYP2D6* *17 *CYP2D6* *3 *CYP2D6* *4 *CYP2D6* *41 *CYP2D6* *5	*CYP2D6*	Носительство генотипа *1/*1, *1/*3, *1/*4, *1/*5, *1/*10, *1/*17, *1/*41 не ассоциировано с риском развития НР	22
Фермент *CYP2C19*	*CYP2C19* *1 *CYP2C19* *17 *CYP2C19* *2 *CYP2C19* *3	*CYP2C19*	Носительство генотипа *1/*1, *1/*17, *2/*17не ассоциировано с риском развития НР	

Таблица 3

Фармакогенетические аспекты эффективности терапии ДЛС

Продукт	Вариант	Ген	Влияние	Источник
Катехол-О-метилтрансфераза	rs165599	*COMT*	Носительство генотипа G/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	25
Интерлекин-6	rs2066992	*IL-6*	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии	26
Рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона-1	rs4792888	*CRHR1*	Ассоциация с эффективностью терапии при генерализованном тревожном расстройстве	27
Рецептор дофамина D3	rs167770	*DRD3*	Носительство генотипа A/A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
	rs963468		Носительство генотипа A/A и A/G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
	rs324023		Носительство генотипа C/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
Невральная молекула межклеточной адгезии 1	rs2303377	*NCAM1*	Носительство генотипа C/C и C/T ассоциировано с низкой эффективностью терапии	26

ными интерферонами увеличивает риск и возникновения депрессии [29,30]. Показано, что носители аллели T OHB rs2066992 гена *IL-6* лучше отвечают на терапиюДЛС, чем носители альтернативной аллели. Однако, исследователи указывают на ограниченность полученных данных и признают необходимость дальнейших исследований влияния носительства данного полиморфного варианта на эффект приема антипсихотиков на большей выборке [26].

Ген CRHR1 Продукт гена *CRHR1* – рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона-1 связывает кортикотропин-рилизинг-гормон (медиатор эндокринных, вегетативных, поведенческих и иммунных реакций на стресс). На небольшой выборке пациентов показано, что наличие носительство полиморфного варианта-гена*CRHR1*(rs4792888) у пациентов с генерализованным тревожным расстройством ассоциировано с эффективностью терапииДЛС [27].

Ген DRD3 Дофаминовые рецепторыD2 и D3 присутствуют не только на постсинаптических мембранах клеток, чувствительных к дофамину, но и пресинаптических [31]. В нескольких работах была показана ассоциация носительства полиморфных вариантов генов *DRD* с развитием болезни Паркинсона [32].Также установленаассоциация носительства генотипа A/A (rs167770) гена DRD3 с высокой эффективностью терапии-ДЛС у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению с носительством генотипа A/G и G/G. У носителей генотипов A/A и A/G OHB rs963468 регистрируется лучший ответ на терапию ДЛС по сравнению с пациентами – носителями генотипа GG.У пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством, с генотипом C/TOHB (rs324023)выявлена низкая эффективность терапииДЛС по сравнению с пациентами, имеющими генотипC/C и T/T [27].

Ген NCAM1 NCAM1 является членом суперсемейства иммуноглобулинов молекул клеточной адгезии и участвует в миграции клеток, синаптогенезе и синаптической пластичности. Уровни экспрессии гена *NCAM1*продолжительно вовлечены в патогенез депрессии и механизм действия антидепрессантов, поскольку показано, что уровень экспрессии данного гена ниже у пациентов с депрессией [33].Уносителей генотипов C/C и C/T OHB rs2303377 гена *NCAM1* с депрессивным расстройством зарегистрирована низкая эффективность терапииДЛС по сравнению с носителями генотипа T/T [26].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The American Society of Health-System Pharmacists. Duloxetine. Retrieved 2018-12-24;
2. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G., Shaw J.L., Thompson L., Nelson D.L. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors // *Neuropsychopharmacology*. 2001 Dec; 25(6): 871-80. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00298-6;
3. Gahimer J., Wernicke J., Yalcin I., Ossanna M.J., Wulster-Radcliffe M., Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects // *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan; 23(1): 175-84. DOI: 10.1185/030079906X162719;
4. Knadler M.P., Lobo E., Chappell J., Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions // *ClinPharmacokinet*. 2011 May; 50(5): 281-94. DOI: 10.2165/11539240-000000000-00000;
5. Doyle J.J., Casciano J., Arikian S., Tarride J.E., Gonzalez M.A., Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs // *Value Health*. 2001 Jan-Feb; 4(1): 16-31. DOI: 10.1046/j.1524-4733.2001.004001016.x;
6. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr; 63(4): 308-15. DOI: 10.4088/jcp.v63n0407
7. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Demitrack M.A. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial // *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar; 63(3): 225-31. DOI: 10.4088/jcp.v63n0309;
8. Joubert A.F., du Plessis A.D., Faries D., Gagiano C.A. High placebo response rate versus clinical impression with the new antidepressant duloxetine // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42, Suppl. 1. P. 229. DOI: 10.1016/S0006-3223(97)87841-9
9. PDR Staff. Physicians' Desk Reference. 62nd ed. Montrale(NJ): *Thomson Healthcare Inc*.; 2008. P. 1791–1798.
10. Rynn M., Russell J., Erickson J., Detke M.J., Ball S., Dinkel J. et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial // *Depress Anxiety*. 2008; 25(3): 182-9. DOI: 10.1002/da.20271;
11. Hartford J., Kornstein S., Liebowitz M., Pigott T., Russell J., Detke M. et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial // *IntClinPsychopharmacol*. 2007 May; 22(3): 167-74. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32807fb1b2;
12. Gupta S., Nihalani N., Masand P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders // *Ann Clin Psychiatry*. 2007 Apr-Jun; 19(2): 125-32. DOI: 10.1080/10401230701333319;
13. Lantz R.J., Gillespie T.A., Rash T.J., Kuo F., Skinner M., Kuan H.Y., Knadler M.P. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects

// *Drug MetabDispos*. 2003 Sep; 31(9): 1142-50. DOI: 10.1124/dmd.31.9.1142;

14. Karpa K.D., Cavanaugh J.E., Lakoski J.M. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator // *CNS Drug Rev*. 2002 Winter; 8(4): 361-76. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00234.x;

15. Thor K.B., Kirby M., Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine // *Int J ClinPract*. 2007 Aug; 61(8): 1349-55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01433.x;

16. Millan M.J. Descending control of pain // *Prog Neurobiol*. 2002 Apr; 66(6): 355-474. DOI: 10.1016/S0301-0082(02)00009-6

17. Brunton L.,ꞏ KnollmanB.,ꞏ Hilal-Danda R.Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. NY McGraw-Hill Education; 2018;

18. Carter N. J., McCormack P.L. (2009). Duloxetine //*CNS Drugs*. 2009 June; 23(6): 523–541. DOI: 10.2165/00023210-200923060-00006;

19. Bymaster F.P., Lee T.C., Knadler M.P., Detke M.J., Iyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression // *Curr Pharm Des*. 2005; 11(12): 1475-93. DOI: 10.2174/1381612053764805;

20. Sharma A., Goldberg M.J., Cerimele B.J. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor // *J ClinPharmacol*. 2000 Feb; 40(2): 161-7. DOI: 10.1177/00912700022008810;

21. Tianmei S., Knadler M.P., Lim M.T., Yeo K.P., Teng L., Liang S. et al. Pharmacokinetics and tolerability of duloxetine following oral administration to healthy Chinese subjects // *ClinPharmacokinet*. 2007; 46(9): 767-75; DOI: 10.2165/00003088-200746090-00004;

22. Brandl E.J., Tiwari A.K., Zhou X., Deluce J., Kennedy J.L., Müller D.J., Richter M.A. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder // *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr; 14(2): 176-81. DOI: 10.1038/tpj.2013.12;

23. Sawamura K., Suzuki Y., Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine // *Eur J ClinPharmacol*. 2004 Oct; 60(8): 553-7. DOI: 10.1007/s00228-004-0792-6;

24. Huezo-Diaz P., Perroud N., Spencer E.P., Smith R., Sim S., Virding S. et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP // *J Psychopharmacol*. 2012 Mar; 26(3): 398-407. DOI: 10.1177/0269881111414451;

25. Perlis R.H., Fijal B., Adams D.H., Sutton V.K., Trivedi M.H., Houston J.P. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder // *Biol Psychiatry*. 2009 May 1; 65(9):785-91. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.002;

26. Maciukiewicz M., Marshe V.S., Tiwari A.K., Fonseka T.M., Freeman N., Kennedy J.Let al. Genome-wide association studies of placebo and duloxetine response in major depressive disorder // *Pharmacogenomics J.* 2018 May 22; 18(3): 406-412. DOI: 10.1038/tpj.2017.29;

27. Perlis R.H., Fijal B., Dharia S., Houston J.P. Pharmacogenetic investigation of response to duloxetine treatment in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J*. 2013 Jun; 13(3): 280-5. DOI: 10.1038/tpj.2011.62;

28. Yang J.J., Wang N., Yang C., Shi J.Y., Yu H.Y., Hashimoto K. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression // *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1; 77(3): e19-e20. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.06.021;

29. Alian S., Masoudzadeh A., Khoddad T., Dadashian A., Ali Mohammadpour R. Depression in hepatitis B and C, and its correlation with hepatitis drugs consumption (interfron/lamivodin/ribaverin) // *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2013 Spring; 7(1): 24-9. PubMed PMID: 24644496;

30. Evon D.M., Ramcharran D., Belle S.H., Terrault N.A., Fontana R.J., Fried M.W.; Virahep-C Study Group. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study // *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec; 104(12): 2949-58. DOI: 10.1038/ajg.2009.528;

31. Иванова С.А., Алифирова В.М., Жукова И.А., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Жукова Н.Г., Бохан Н.А. Ассоциацииполиморфизмовгена DRD3 с болезньюПаркинсона // *Журналневрологии и психиатрии*. 2016(5): 71-74. DOI: 10.17116/jnevro20161165171-74;

32. Dai D., Wang Y., Wang L., Li J., Ma Q., Tao J. et al. Polymorphisms of DRD2 and DRD3 genes and Parkinson's disease: A meta-analysis // *Biomed Rep*. 2014 Mar; 2(2): 275-281. DOI: 10.3892/br.2014.220;

33. Wedzony K., Chocyk A., Mackowiak M. Potential roles of NCAM/PSA-NCAM proteins in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs // *Pharmacol Rep*. 2013; 65(6): 1471-8. DOI: 10.1016/S1734-1140(13)71507-X.

7.6. Фармакогенетика имипрамина

Имипрамин (ИМП) – производное дибензодиазепина, трициклический антидепрессант, известный также под торговым названием Мелипрамин. ИМП применяется для лечения всех форм депрессий (с тревогой или без), панических расстройств и ночного энуреза у детей [1, 2].

ИМП был синтезирован в 1951 году фармацевтической компанией Гайги (ныне Новартис) в попытках создать антипсихотик, превосходящий по эффективности хлорпромазин, который также является производным дибензодиазепина, и позже использовался для лечения психических расстройств в психиатрической больницей в Мюнстерлингене, в котором тогда вел свою практику доктор Роланд Кун. Он же заметил, что ИМП не купировал симптомы психоза у па-

циентов с шизофренией, но благотворно влиял на сопутствующие депрессивные симптомы. В 1957 году Р. Кун опубликовал результаты своих наблюдений в Шведском еженедельном журнале психиатрии, после чего ИМП официально сменил свой профиль с антипсихотика на антидепрессант [3].

Исходя из клинических данных, эмпирический подбор дозировки ИМП, проводимый без фармакологического мониторинга и учета метаболического профиля пациента, не приводит к требуемой концентрации ИМП в плазме крови примерно в 30-50% случаев [4].Возможным исходом является либо токсическое воздействие ИМП [5] в случае превышения терапевтической концентрации, либо недостаточная эффективность терапии. На данный момент доказано, что генотип пациента является ведущим фактором, определяющим фармакокинетические показатели ИМП [6, 7]. Разработаны методические рекомендации по суточной дозировке ИМП с индивидуальным учетом активности ферментных систем, участвующих в биотрансформации [8]. Основными маркерами в этом случае являются аллельные варианты генов, кодирующих изоформы циохрома Р450 (*CYP2D6, CYP2C19*) (табл. 1).

Механизм действия

ИМП ингибирует синаптический обратный захват норадреналина и серотонина, выделяемых при стимуляции нейрона, за счет чего облегчает норадренергическую и серотонинергическую передачу импульса. Имипрамин также блокирует М-холино- и H_1- гистаминовые рецепторы, оказывая таким образом М-холиноблокирующее и умеренное седативное действие. Эффекты антидепрессанта развиваются постепенно: оптимальный терапевтический эффект достигается через 2-4 (возможно 6-8) недель лечения [2, 9].

Лекарственные формы

ИМП выпускается в драже и таблетках, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 25 мг [10].

Фармакокинетика

При приеме внутрь ИМП хорошо абсорбируется из ЖКТ. Совместный прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию ИМП. Соединение метаболизируется в печени преимущественно ферментами CYP2D6 и CYP2C19: его основной фармакологически активный метаболит дезипрамин (деметил-ИМП) образуется путем деметилирования (CYP2D6). Концентрация ИМП и дезипрамина в ПК характеризуются высокой индивидуальной изменчивостью. После 10 суток приема ИМП в дозе 50 мг 3 раза в сутки, концентрации в периферической крови ИМП в равновесном состоянии составляют от 33 до 85 нг/мл, концентрация дезипрамина - от 43 до 109 нг/мл. По причине снижения метаболизма, концентрации в ПК обычно выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми. Кажущийся объем распределения ИМП составляет 10-20 л/кг. Оба активных соединения значительно связываются с белками плазмы (ИМП на 60-96%, дезипрамин - на 73-92%). ИМП выводится почками (около 80%) и с фекалиями (около 20%), преимущественно в виде неактивных метаболитов. Выведения с мочой и фекалиями неизмененного ИМП и его активного метаболита дезипрамина составляет до 5-6% от принятой дозы. После приема одной дозы, период полувыведения ИМП составляет около 19 часов и может варьировать от 9 до 28 часов, значительно повышаясь у пожилых и в случае передозировки. ИМП проходит через плацентарный барьер и выводится с грудным молоком [2, 9].

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

Ген *CYP2D6* Носительство аллельных вариантов*CYP2D6* определяют скорость метаболизма ИМП [6, 7]. Ген *CYP2D6,* являясь высоко полиморфным, имеет более 60 аллельных вариантов [15]. В представленных исследованиях некоторые из них кодируют неактивный продукт (например, аллель *3, *4, *5, *6). Пациенты, имеющие двенефункциональные аллели, могут быть классифицированы как «медленные» метаболизаторы (ММ), в то время как носители одного или двух функциональных аллелей (*1, *2) классифицируются как «быстрые метаболизаторы» (БМ). Приблизительно 5–10% европеоидной популяции являются ММ [16, 17, 18]. Клиническое влияние фенотипа промежуточных метаболизаторов (ПМ) в случае ИМП остается неясным [6]. «Сверхбыстрые метаболизаторы» (СБМ) имеют две и более функциональные копии гена *CYP2D6* и обладают чрезвычайно высокой ферментативной активностью.*CYP2D6* *4 является наиболее распространенным вариантом аллели (частота 20%) у европеоидов и является наиболее частым нефункциональной аллелью в фенотипе ММ; более 75% ПМ являются носителями этого варианта [16]. Носительство аллельных вариантов *CYP2D6**3/*4/*5/*6 ассоциировано со сниженной скоростью метаболизма ИМП. Более того, имеются исчерпывающие данные влияния генотипа пациента на фармакокинетические показатели ИМП. В таблице 1 показано влияние генотипа на значения клиренса [12], периода полувыведения [7], скорости гидроксилирования [6]

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ИМП

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Ферменты системы цитохрома 450	*CYP2D6*	*CYP2D6**1 *CYP2D6**1xN *CYP2D6**2 *CYP2D6**2x *NCYP2D6**3 *CYP2D6**4 *CYP2D6**5 *CYP2D6**6	Пациенты с генотипом *1/*1, *2/*22 могут 1) иметь увеличенный метаболизм ИМП, 2) потребовать назначения большей дозы препарата по сравнению с нефункциональными аллелями (*3, *4, *5, *6), 3) иметь лучший ответ, 4) потребовать меньшей дозы, чем пациенты с удвоенным функциональной аллели (*1XN или *2XN), 5) $T_{1/2}$=13-23ч по сравнению с нефункциональными аллелями (*3, *4, *5, *6) $T_{1/2}$= 81–131 ч	5,6,7,8
		rs3892097	У носителей генотипов CC и CT 1)меньшая вероятностью развития НР при смене терапии с ИМП 2) могут потребоваться назначение большей дозы препарата по сравнению с носителями генотипаGG	11
			Носительство аллели (*3, *4, *5, *6) ассоциировано с меньшим значением клиренса	12
			У носителей аллелей (*3, *4, *5, *6) значения AUC в 9 раз больше	
Цитохром CYP2C19	*CYP2C19*	*CYP2C19**1 *CYP2C19**17 *CYP2C19**2 *CYP2C19**3	Пациенты[2] с *1/*1 генотипом могут 1) иметь меньшую дозозависимую плазменную концентрацию ИМП по сравнению с пациентами с *1/*2 или *2/*2 генотипами, 2) иметь увеличенный метаболизм ИМП по сравнению с пациентами с *2/*3 генотипом 3) иметь большую дозозависимую плазменную концентрацию ИМП по сравнению с пациентами с *1/*17 или *17/*17 генотипами	12, 13, 14
			У ММ индекс дезипрамин/ИМП меньше	

и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) [12]. Основываясь на этих данных, среди пациентов можно выделить группу риска, характеризующуюся бо́льшей частотой возникновения НПР, обусловленной токсичными концентрациями ИМП в ПК [5]. Данная группа пациентов также склонна к частой смене принимаемого антидепрессанта [11]. Результаты приведены по сравнению с *CYP2D6**1,2. Концентрация дезипрамина и (ИМП + дезипрамина) в ПК на единицу дозы препарата, а также потребность в дневной дозировке ИМП значительно зависят от генотипа *CYP2D6* (тест Крускала-Уоллиса) [8]. Потребности в средней дозировке препарата составили 131 (±109), 155 (±70), 217 (±95), 245 (±125), 326 (±213) и 509 (±292) мг ИМПв день для носителей 0; ½; 1, 1½; 2 и более 2-х активных генов *CYP2D6* соответственно.

Ген *CYP2C19* Носительство аллели *CYP2C19**2 было ассоциировано со сниженной скоростью метаболизма ИМП, а *CYP2C19**17 – с повышенной по сравнению с мажорным генотипом [13, 14]. Предполагается, что носители двух аллелей *CYP2C19* мажорного типа являются БМ, гетерозиготные носители являются ПМ, а носители двух «нулевых» аллелей *CYP2C19* являются ММ (1–6% в европеоидной популяции) [19]. Обычный нулевой аллель *CYP2C19**2 составляет подавляющее большинство фенотипов ММ у европеоидов (частота 13%), тогда как неактивный аллель *CYP2C19* * 3 в основном обнаруживается у азиатов [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pratt V., McLeod H., Rubinstein W., Dean L., Kattman B., MalheiroA. ImipramineTherapyandCYP2D6 andCYP2C19 Genotype—Medical Genetics Summaries // National Center for Biotechnology Information (US). 2017. PMID: 28520379.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Мелипрамин®, согласованная с Минздравом России 2.07.2012 г., регистрационный номер ЛП-001750.
3. Cahn C. Roland Kuhn, 1912–2005 // Neuropsychopharmacology. 2006;31(5):1096.doi:10.1038/sj.npp.1301026.
4. Perry P.J., Zeilmann C., Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response //J Clin Psychopharmacol.1994; 14: 230–240. doi:10.1097/00004714-199408000-00002
5. Tacke U.L., Leinonen E., Lillsunde P.I., Seppälä T.I., Arvela P.E., Pelkonen O.L. et al. Debrisoquine hydroxylation phenotypes of patients with high versus low to normal serum antidepressant concentrations // Journal of clinical psychopharmacology. 1992;12(4):262-7. doi:10.1097/00004714-199208000-00008.
6. Madsen H., Nielsen K. K., Brosen K. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms—a population study //British journal of clinical pharmacology. 1995;39(4): 433-439. doi:10.1111/j.1365-2125.1995.tb04473.x.
7. Brøsen K., Otton S.V., Gram L.F. Imipramine demethylation and hydroxylation: impact of the sparteine oxidation phenotype //Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1986;40(5): 543-549.doi:10.1038/clpt.1986.221.
8. Schenk P.W., Van Fessem M.A.C., Verploegh-Van Rij S., Mathot R.A.A., Van Gelder T., Vulto A.G. et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients //Molecular psychiatry. 2008;13(6): 597.doi:10.1038/sj.mp.4002057.
9. Sigg E.B. Pharmacological Studies with Tofrānil // Canadian Psychiatric Association Journal. 1959; 4(1):75–85. doi:10.1177/070674375900401s07.
10. Регистрационные удостоверения препаратов с действующим веществом имипрамин с сайта Государственного реестра лекарственных средств (http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%b8%d0%bc%d0%b8%d0%bf%d1%80%d0%b0%d0%bc%d0%b8%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1)
11. Bijl M.J., Visser L.E., Hofman A., Vulto A.G., Van Gelder T., Stricker B.H.C. et al. Influence of the CYP2D6* 4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants //British journal of clinical pharmacology. 2008;65(4): 558-564.doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x.
12. Koyama E., Sohn D.R., Shin S.G., Chiba, K., Shin, J. G., Kim Y.H. et al. Metabolic disposition of imipramine in oriental subjects: relation to metoprolol alpha-hydroxylation and S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotypes // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1994;271(2): 860-867.doi:10.1038/clpt.1992.125.
13. Morinobu S., Tanaka T., Kawakatsu S., Totsuka S., Koyama E., Chiba K. et al. Effects of genetic defects in the CYP2C19 gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy //Psychiatry and clinical neurosciences. 1997;51(4): 253-257. doi:10.1111/j.1440-1819.1997.tb02593.x.
14. Schenk P.W., van Vliet M., Mathot R.A.A., van Gelder T., Vulto A.G., Van Fessem M.A. et al. The CYP2C19* 17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients //The pharmacogenomics journal. 2010;10(3): 219.doi:10.1038/tpj.2009.50.
15. Cypalleles.ki.se. http://www.cypalleles.ki.se. Published 2019. Accessed September 7, 2019.
16. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics 2002; 3: 229–43. doi:10.1517/14622416.3.2.229.
17. Gaedigk A., Blum M., Gaedigk R., Eichelbaum M., Meyer U.A. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism // Am J Hum Genet. 1991; 48: 943–50. PMID: 1673290.
18. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences //Am J Hum Genet 1997; 60: 284–95.PMID: 9012401.
19. Qin X.P., Xie H.G., Wang W., He N., Huang S.L., Xu Z.H. et al. Effect of the gene dosage of CYP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1999;66(6):642-6.doi:10.1016/s0009-9236(99)90075-9.
20. Home page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. http://www.imm.ki.se/CYPalleles/. Published 2019. Accessed September 7, 2019.

7.7. Фармакогенетика кломипрамин

Кломипрамин (КЛМ) — ЛС из группы трициклических антидепрессантов, хлорированный аналог имипрамина [1, 2], применяемый при лечении обсессивно-компульсивного расстройства, фобий, нарколепсии, хронических болевого синдрома, панического расстройства, а так же при фармакорезистентной депрессии [3, 4]. КЛМ более эффективен, чем имипрамин после 2 недель лечения, однако через 6 или 10 недель терапии оба препарата показали одинаковую эффективность. Другие двойные слепые исследования показали, что КЛМ более эффективен, чем плацебо, и, по крайней мере, так же эффективен, как флувоксамин и окситриптан в лечении панического расстройства и связанной с ним тревоги [5]. Также было показано, что КЛМ превосходит по эффективности, но имеет более выраженные НПР, чем циталопрам или пароксетин[6].

КЛМ был разработан швейцарской фармацевтической компанией Ciba-Geigy. Впервые он упоминался в литературе в 1961 году и, после клинических испытаний, был одобрен для медицинского применения в Европе для лечения депрессии в 1970 году [7].FDA первоначально рассматривало КЛМ, как недостаточно эффективный препарат для лечения депрессивного расстройства, однако в 1989 году КЛМ был одобрен в США для терапии обсессивно-компульсивного расстройства [8]. НР, связанные с терапией КЛМ носят дозозависимый характер, имеют легкую или умеренную степени тяжести и являются преимущественно результатом антихолинергической активности препарата[5].У 0,48% пациентов, получающих КЛМ в дозе 250 мг/день, и у 2,1% пациентов, получающих препарат в дозе 300 мг/день, возникают судорог [5]. Также при приеме КЛМ регистрируются следующие НР: гипонатриемии [9], миоклонуса [10], гиперпролактинемии, аменореи и галактореи [11] и тромбозе церебральной вены [12], сексуальной дисфункцией [13, 14].

Механизм действия

Механизм действия КЛМ в настоящее время изучен недостаточно. Показано, что КЛМ является ингибитором обратного захвата серотонина с более сильным сродством к серотонину по сравнению с другими ТЦА [18]. Изменение уровня серотонина в тромбоцитах и 5-гидроксииндолуксусной кислоте (главном метаболите серотонина) в спинномозговой жидкости является одним из механизмов развития обсессивно-компульсивных и депрессивных нарушений [19,20]. Ингибирование обратного захвата серотонина КЛМ также является слабым, но клинически значимым антагонистом дофаминовых D_1, D_2 и D_3 рецепторов [18, 21]. КЛМ является антагонистом α_1-адренергических рецепторов, гистаминовых Н1-рецепторов и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (M_1-M_5) [22,23].КЛМ, как идругиеТЦА, слабо блокирует натриевые каналыпериферический нервов, чтообуславливает его терапевтическое действие при хронической боли невропатической этиологии [24].

Лекарственные формы

КЛМ доступен для перорального приема, внутримышечного и внутривенного введения. Препарат выпускается в форме таблеток и драже с дозировкой действующего вещества 10 и 25 мг, таблеток пролонгированного действия по 75 мг и раствора для инъекций с дозировкой действующего вещества 12,5 мг/мл. Начальная доза для взрослых и детей составляет 25 мг/сут. Доза титруется с шагом 25 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения терапевтической дозы от 100 до 250 мг в день. Для детей и подростков рекомендуемая суточная доза составляет от 1 до 3 мг на кг массы тела. Резкая отмена приема КЛМ может привести к развитию симптомов прекращения приема препарата, проявляющаяся головокружением, раздражительностью или головной болью. Для прекращения приема препарата необходимо постепенное уменьшение дозы на 50% каждые 3 дня до достижения минимальной дозы 25мг/сут с последующей полной отменой[18].

Фармакокинетика и фармакодинамика

КЛМ подвергается биотрансформации в печени системой цитохрома Р450 в том числе CYP2C19 [25], CYP3A4 и CYP1A2 [26]. Десметил-КЛМ — активный метаболит КЛМ, который является более сильным ингибитором обратного захвата норэпинефрина и более слабым ингибитором обратного захвата серотонина по сравнению с исходным препаратом [27]. КЛМ и его активный метаболит подвергаются гидроксилированию, катализируемому CYP2D6 до 8-гидроксидесметил-КЛМ, 8-гидрокси-КЛМ, 2-гидрокси-КЛМи 2-гидроксидесметил-КЛМ. Гидроксилированные метаболиты выводятся преимущественно почками в форме глюкуро-

нидных конъюгатов [28]. Десметил-КЛМ далее деметилируется до дидесметил-КЛМ [29, 30].

После перорального приема КЛМ быстро всасывается из ЖКТ, на 97-98%связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином и α1-гликопротеином. Период полувыведения составляет около 24 часов для КЛМ и 96 часов для десметил-КЛМ. Пиковые концентрации в плазме от 41 до 81 мкг/л достигаются в течение 2-4 часов после однократного перорального введения дозы 1 мг/кг у здоровых добровольцев. Стабильные концентрации КЛМ в плазме от 20 до 275 мкг/л достигаются в течение 7-14 дней после перорального приема КЛМ в дозах от 100 до 200 мг/день у пациентов с депрессией или обсессивно-компульсивным расстройством [27].

Фармакогенетика

КЛМ демонстрирует широкую межиндивидуальную вариабельность концентрации в ПК и в метаболизме десметил КЛМ, разница может достигать 10–15 раз [15, 16], что, в свою очередь, может привести к НР и повлиятьнаэффективностьтерапии [17]. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления исследований.

1) Фармакогенетические маркеры безопасности терапии КЛМ: варианты генов ферментов системы цитохрома Р450 (*CYP2D6*);

2) Фармакогенетические маркерыэффективности терапии КЛМ (табл. 1): варианты генов ферментов системы цитохромаР450 (*CYP2D6, CYP2C19*), транспортера серотонина (*SLC6A4*).

1. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии КЛМ

CYP2D6 Показано, что у носителей аллелей «медленного метаболизма» *CYP2D6**3 и *CYP2D6**4 гена *CYP2D6* достигаются более высокие концентрации КЛМ в ПК, что приводит к развитию НР даже при приеме низких доз препарата [33].

2) Фармакогенетические аспекты повышения эффективности терапии КЛМ

CYP2D6 Показано, что носители *CYP2D6**1N(СБМ) имеют низкие концентрации КЛМ и десметил-КЛМ в ПК и не реагируют на стандартную дозу препарата. Ответ на лечение у таких пациентов наблюдается после увеличения дозы до 300 мг/день [33] или при добавления второго антидепрессанта [34].

CYP2C19 Пациенты, гомозиготные по минорным аллелям*CYP2C19**2 и *CYP2C19**3, имеют более высокую концентрацию КЛМ и более высокое значение соотношения КЛМ/десметил-кломипрамина по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллелям мажорного типа[32].

SLC6A4SLC6A4, транспортер серотонина, который осуществляет обратный захват и транспорт серотонина из синаптической щели обратно в выделивший его пресинаптический нейрон. У носителей генотипа s/s(rs4795541) гена *SLC6A4*зарегистрирована низкая эффективность КЛМ по сравнению с носителями генотипов l/l и l/s [35].

Таблица 2
Фармакогенетические аспекты эффективности терапии КЛО

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
CYP2D6	rs3892097 *CYP2D6* * 4	CYP2D6	Носительство генотипа АА ассоциировано со снижением метаболизма	37
CYP2C19	rs4244285 (*CYP2C19**2) rs4986893 (*CYP2C19**3)	CYP2C19	Гомозиготное носительство минорных аллелей гена *CYP2C19* ассоциировано с повышением концентрации препарата (приблизительно на 75%)по сравнению с носительством гомозиготныхаллелей мажорного типа	32
CYP2D6	*CYP2D6**1N	CYP2D6	УМ по CYP2D6 имеют низкие концентрации КЛМ и десметил-КЛМ в ПК и не реагируют на стандартную дозу препарата. Ответ на лечение у таких пациентов наблюдается после увеличения дозы до 300 мг/день	33
SLC6A4	rs4795541	Транспортёр серотонина (SLC6A4)	Носительство генотипа s/s (rs4795541) гена *SLC6A4* ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипов l/l и l/s	35

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kornhaber A., Horwitz I.M. A comparison of clomipramine and doxepin in neurotic depression // Journal of Clinical Psychiatry. 1984; 45: 337-341.
2. Lemoine P., Achaintre A., Balvay G., Bonnet H., Burgat R., Carrier C. et al. Double-blind trial of amineptine and clomipramine in the treatment of depression // Current Medical Research and Opinion. 1981; 7(4): 234-240. doi:10.1185/03007998109114268.
3. Drago F., Motta A., Grossi E. Intravenous maprotiline in severe and resistant primary depression: a double-blind comparison with clomipramine // Journal of International Medical Research. 1984; 11(2): 78-84. doi:10.1177/030006058301100203.
4. Kielholz P. Treatment for therapy-resistant depression // Psychopathology. 1986; 19(2): 194-200. doi:10.1159/000285154.
5. McTavish D, Benfield P. (1990). Clomipramine. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder. Drugs. 1990 Jan;39(1):136-53
6. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study // Journal of Affective Disorders. 1990;18(4), 289-299. doi:10.1016/0165-0327(90)90081-i.
7. Andersen J., Kristensen A.S., Bang-Andersen B., Strømgaard K. Recent advances in the understanding of the interaction of antidepressant drugs with serotonin and norepinephrine transporters. Chemical Communications. 2009; (25), 3677.doi:10.1039/b903035m.
8. Hudak R., Dougherty D.D. (2011). Clinical Obsessive-Compulsive Disorders in Adults and Children //Cambridge University Press. pp. 31ISBN 978-0-521-51569-6.
9. Pledger D.R., Mathew H. Hyponatraemia and clomipramine therapy // British Journal of Psychiatry. 1989; 154: 263-264. doi:10.1192/bjp.154.2.263.
10. Myers B.A., Klerman G.L., Hartmann E. Nocturnal cataclysms with myoclonus: a new side effect of clomipramine // American Journal of Psychiatry. 1986; 143: 1490-1491. doi:10.1176/ajp.143.11.1490b.
11. Anand V.S., Clomipramine-induced galactorrhoea and amenorrhoea //British Journal of Psychiatry. 1985; 147: 87-88.doi:10.1192/bjp.147.1.87.
12. Eikmeier G., Kuhlmann R., Gastpar M. Thrombosis of cerebral veins following intravenous application of clomipramine // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1988; 51(11): 1461. doi:10.1136/jnnp.51.11.1461.
13. Beaumont G. Sexual side-effects of clomipramine (Anafranil) // Journal of International Medical Research. 1973; 1(5), 469-472. doi:10.1177/030006057300100540.
14. Monteiro W.O., Noshirvani H.F., Marks I.M., Lelliot P.T. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder //A controlled trial. British Journal of Psychiatry. 1987; 151(01): 107-112. doi:10.1192/bjp.151.1.107.
15. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. Clinical Pharmacology Therapeutics.1999;66(2):152–165.doi:10.1053/cp.1999.v66.99720.
16. Shimoda K., Jerling M., Bottiger Y., Yasuda S., Morita S., Bertilsson L. Pronounced differences in the disposition of clomipramine between Japanese and Swedish patients. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1999; 19(5):393-400.PMID 10505580.
17. Antoniazzi S., Tatulli A., Falvella F.S., Cigliobianco M., Paoli R.A., Cattaneo, D.et al. The combination of pharmacogenetic and pharmacokinetic analyses to optimize clomipramine dosing in major depression: a case report // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2016; 42(1), 119–121. doi:10.1111/jcpt.12478.
18. Hollander E., Kaplan A., Allen A., Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder // Psychiatric Clinics of North America.2000;23(3):643-656. doi:10.1016/s0193-953x(05)70186-6.
19. AsbergM.,Ringberger V.,Sjoqvist F.,Thoren P.,Traskman L., Tuck J. Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and serotonin uptake inhibition during treatment with chlorimipramine //Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1977; 21(2): 201-207. doi:10.1002/cpt1977212201.
20. Flament M.F., Rapoport J.L., Murphy D.L., Berg C.J., Lake C.R. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder //Archives of General Psychiatry. 1987; 44: 219-225.doi:10.1001/archpsyc.1987.0180015002500.
21. Austin L.S., Lydiard R.B., Ballenger J.C., Cohen B.M., Laraia M.T., Zealberg J.J. et al. Dopamine blocking activity of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder //Biological Psychiatry.1991; 30 (3): 225–32. doi:10.1016/0006-3223(91)90107-w.
22. Richelson E., Nelson A.Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro //The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.1984; 230 (1): 94–102.PMID:6086881.
23. Millan M.J., Gobert A., Lejeune F., Newman-Tancredi A., Rivet J.M., Auclair A. et al.S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. Receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram, and clomipramine //The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2001;298(2): 565–5фрд80. PMID:11454918.
24. Stephen M. Stahl (28 October 2013). Mood Disorders and Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge UniversityPress. pp. 103–104, 106–108.
25. De Vos A., van der WeideJ.,Loovers, H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // The Pharmacogenomics Journal. 2011; 11(5), 359–367. doi:10.1038/tpj.2010.39.
26. Grasmader K., Verwohlt P., Rietschel M., Dragicevic A., Muller M., Hiemke, C. et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting //European Journal of Clinical Pharmacology.2004; 60(5).doi:10.1007/s00228-004-0766-8.
27. Balant-Gorgia A. E., Gex-Fabry M., Balant L.P. Clinical Pharmacokinetics of Clomipramine // Clinical Pharmacokinetics. 1991; 20(6), 447–462.doi:10.2165/00003088-199120060-00002.
28. Nielsen K.K., Brøsen K., Gram L.F. Steady-state plasma levels of clomipramine and its metabolites: impact of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism // European Journal of Clinical Pharmacology. 1992; 43(4), 405-411. doi:10.1007/bf02220617.
29. CORTE L.D., VALOTI M., PALMI M., GIOVANNINI M. G., SGARAGLI G. P. Pharmacokinetics of Chlorimipramine, Chlorpromazine and their N-Dealkylated Metabolites in Plasma of Healthy Volunteers After a Single Oral Dose of the Parent Compounds // JournalofPharmacyandPharmacology. 1993; 45(9), 825–829.doi:10.1111/j.2042-7158.1993.tb05694.x.

30. Williams DA Antidepressants (Chapter 21) in Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Sixth Edition (Lemke TL, Williams DA, eds; Roche VF, Zito SW, asst. eds) Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 547-600, 2008.

31. Vandel P., Haffen E., Nezelof S., Broly F., Kantelip J.P., Sechter, D. Clomipramine, fluoxetine and CYP2D6 metabolic capacity in depressed patients // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2004; 19(5), 293–298. doi:10.1002/hup.598.

32. Yokono A., Morita S., Someya T., Hirokane G., Okawa M., Shimoda K. The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2001; 21(6), 549–555. doi:10.1097/00004714-200112000-00002.

33. Bertilsson L., Dahl M.-L., Sjöqvist F., Åberg-Wistedt A., HumbleM., Johansson, I.Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapidhydroxylators of debrisoquine // The Lancet. 1993; 341(8836), 63.doi:10.1016/0140-6736(93)92546-6.

34. Baumann P., Broly F., Kosel M., Eap C.Ultrarapid Metabolism of Clomipramine in a Therapy-Resistant Depressive Patient, as Confirmed by CYP2 D6 Genotyping //Pharmacopsychiatry. 1998; 31(02), 72–72. doi:10.1055/s-2007-979303.

35. Whale R., Quested D. J., Laver D., Harrison P.J., Cowen P.J. Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine //Psychopharmacology. 2000; May;150(1):120-2. doi:10.1007/s002130000432.

36. Bijl M.J., Visser L.E., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H. et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants //British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 65(4), 558–564. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x.

7.8. Фармакогенетика миансерина

Миансерин (МНС) – дибензоазепин, ЛС из группы тетрациклических (ТеЦА) антидепрессантов, известное в Российской Федерации под торговым названием Леривон. МНС структурно и функционально схож с другим представителем ТеЦА – миртазапином, тем не менее между ними есть существенные различия. Основным показанием к применению МНС является депрессивное расстройство, в этом случае препарат назначают в больших дозировках (30–90 мг/день) [1]. В малых количествах (до 10 мг/день) он может быть использован при бессоннице, так как помимо антидепрессивного оказывает еще анксиолитическое и умеренное седативное действие [2]. Впервые патент на МНС был оформлен компанией Organon International в Нидерландах (1967г.), производство же было запущено лишь спустя 12 лет [3]. Частота назначения МНС в среднем по восточной Азии составляет 2.8%, мало отличаясь от таковой в Европе, при этом в последнее десятилетие наблюдается положительная тенденция в динамике: прирост составил более 30% [4].

Среди НР для МНС наиболее характерны запор, сонливость и сухость во рту. Являясь представителем класса дибензоазепина, МНС, как и клозапин, может индуцировать агранулоцитоз [5]. Также для МНС характерен выраженный синдром прекращения приема препарата при резком падении его концентрации в ПК [6]. Известно, что МНС обладает малой биодоступностью, а его фармакокинетические показатели значительно варьируют. Последнее обстоятельство делает принципиально важным индивидуальный подбор количества и частоты приема препарата, что будет способствовать значительному повышению безопасности и эффективности терапии.

Механизм действия

МНС оказывает антидепрессивное действие преимущественно путем ингибирования обратного захвата норадреналина. При этом для этого ЛС характерен широкий спектр аффинности: МНС является антагонистом/обратным агонистом для H_1-гистаминорецепторов, рецепторов серотонина, таких как 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6 и 5-HT7, а также α_1- и α_2-адренорецепторов [7, 8]. Проявляя выраженное антигистаминное и адренолитическое воздействие, МНС вызывает долговременную седацию [9]. Между тем, холинолитические свойства препарата выражены в минимальной степени. МНС обладает относительно низкой аффинностью к k-опиоидным рецепторам, его роль, как парциального агониста, может объяснять антидепрессивное и седативное действие [10]. Блокируя 5-HT_{2A} и α_1-адренорецепторы,

МНС ингибирует активацию внутриклеточной фосфолипазы С, которая, по-видимому, является распространенной мишенью для различных классов антидепрессантов. Путем блокады α2-адренорецепторов, которые функционируют преимущественно в качестве ингибирующих ауторецепторов и гетерорецепторов, МНС способен оказывать растормаживающее действие [11, 12].

Лекарственная форма

МНС выпускают в форме гидрохлорида, последний представляет из себя кристаллическую субстанцию, растворимую в воде (1:50). Назначают МНС внутрь в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (30 мг) [1]. Также существуют суппозитории с МНС [13].

Фармакокинетика

МНС обладает малой биодоступностью (20-30%), после однократного приема внутрь пиковая концентрация в ПК достигается спустя 3-4ч, при этом до 95% препарата находится в связи с белками ПК [14]. МНС метаболизируется в печени при участи изофермента цитохрома Р450 печени CYP2D6 путем N-окисления и N-деметилирования [14]. Период полураспада широко варьирует в значениях от 20 до 60 часов в зависимости от фармакогенетического профиля пациента [15], его возраста [16] и сопутствующих патологий печени и почек. МНС выделяется с калом (до 28%) и мочой (до 7%) в виде метаболитов[17].

Фармакогенетика

Для МНС были разработаны рекомендации по применению, учитывающие индивидуальный фармакогенетический профиль пациента. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

1) Фармакогенетические аспекты фармакокинетики МНС(табл. 1):вариантыгенов ферментов системы цитохрома Р450 (*CYP2D6* и *CYP3A4*), переносчика серотонина (*SLC6A4*), рецепторов серотонина (*HTR2A, HTR6*), адренорецептора (*ADRA2A*) и других (AKT1-киназы и G-белка).

2) Фармакогенетические аспекты фармакодинамики МНС.

1. Фармакогенетические аспекты фармакокинетики МНС.

В фармакокинетике МНС особую роль играет стереоспецифичность метаболизма. Так, молекула МНС имеет один хиральный центр, который обуславливает одновременное пребывание в организме S- и R-изомеров. Биохимической особенностью МНС является то, что его левовращающий (S) изомер обладает примерно в 200–300 раз большей биологической активностью и, следовательно, ассоциирован с более выраженным терапевтическим ответом. Так, в исследовании Mihara H. и соавт. [15], была обнаружена ассоциация между концентрацией S-МНС, (но не R-МНС) и эффективностью терапии. При этом эффективность терапии была значительно выше у пациентов, имевших концентрацию МНС в ПК в терапевтическом коридоре от 10 до 23 нг/мл. У гетерозигот по аллели мажорного типа, имеющих сниженную по сравнению с гомозиготами активность CYP2D6, была выявлена повышенная концентрация МНС и меньшая скорость клиренса, что позволяла данным пациентам сохранять концентрацию МНС в пределах терапевтического коридора. При этом данные пациенты продемонстрировали лучший терапевтический ответ, чем гомозиготы. У лиц с минорной аллелью, расцениваемых как ММ, концентрация S-МНС была выше терапевтической, что, соответственно, снизило эффективность терапии [15]. У ММ последних соотношение S- и R-МНС существенно выше [18].

Для МНС существуют рекомендованные дозы, скорректированные для каждого фенотипа метаболизаторов [27]:

Некоторые НР также могут быть обусловлены метаболическим профилем. Так, для ММ была показана повышенная склонность к развитию акатизии [20]. Ассоциацию носительства представленных полиморфных вариантов генов с риском развития миоклонических судорог обнаружить не удалось [21].Для других изоформ цитохрома значимых ассоциаций показано не было [22].

2. Фармакогенетические аспекты фармакодинамики МНС

Стоит отметить, что по сравнению с предыдущим разделом, в данном, исследований, посвященных конкретно МНС, нет. Большинство из них показали ассоциацию с общим терапевтическим ответом на АД из данного класса. Однако, МНС обязательно присутствовал в каждой выборке (табл. 1).Отдельно стоит отметить, что МНС может быть успешно применен у пациентов, страдающих от полидипсии на фоне антипсихотической терапии [28]. Хотя авторам и не удалось достичь статистически значимой ассоциации, они сообщают, что ОНВ -1291 C>G гена *ADRA2A* может в дальнейшем рассматриваться как перспективный маркер риска развития полидипсии [23].

Таблица 1

Фармакогенетические аспекты фармакокинетики и фармакодинамики МНС

Белок	Ген	SNV	Влияние	Источник
Фермент CYP2D6	*CYP2D6*	Медленные метаболизаторы (ММ): *CYP2D6**3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del *CYP2D6**3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A *CYP2D6**5: ген отсутствует целиком Быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] дикий тип (гомо- и гетерозиготны по аллелю *1) Сверхбыстрые метаболизаторы (УБМ): CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] Где n – кол-во повторений: от 2 до ~15	У БМ гетерозигот значительно выше концентрация S-энантиомера МНС в ПК	15
			У ММ гомозигот наибольшая концентрация S-энантиомера МНЦ в ПК, низкая эффективность терапии	
			У ММ соотношение концентрации S- и R-МНС в 4.76 раз больше, чем у БМ	18
			ММ склонны к развитию акатизии	19, 20
			Нет ассоциации с возникновением судорог/миоклонических судорог	21
Фермент CYP3A4	*CYP3A4*	rs2740574 NG_008421.1:g.4713G>A CYP3A4* 1B	Нет ассоциации	22
α_2-адренорецептор	*ADRA2A*	rs1800544 NG_012020.1:g.4714G>C	Нет ассоциации с полидипсией	23
Рецептор 5-HT_6	*HTR6*	rs1805054 NC_000001.10:g.19992513C>T	Нет ассоциации с эффективностью терапии	24
AKT1-киназа	*AKT1*	rs1130214 NG_012188.1:g.7348G>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	25
Переносчик серотонина	*SLC6A4*	5-HTTLPR: L-аллель/S-аллель	Носительство аллели S ассоциировано свысоким риском развития когнитивных нарушений	26

Таблица 2

Рекомендуемая дозировка для МНС с учетом активности CYP2D6 [27]

Терапия	Доза	СБМ	БМ	ПМ	ММ
Поддерживающее лечение	60мг(30–70) 1 раз в сутки	НД	110%	90%	70%
Начало терапии, однократный прием	30мг (30–70) 1 раз в сутки	300%	110%	90%	70%

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mianserin 30 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC). Medicines.org.uk. https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33601. Published 2019. Accessed August 25, 2019.
2. Hatzinger M., Hättenschwiler J. Traitement des troubles du sommeil // Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum. 2001. doi:10.4414/fms.2001.04071.
3. Wainscott D.B., Lucaites V.L., Kursar J.D., Baez M., Nelson D.L. Pharmacologic characterization of the human 5-hydroxytryptamine2B receptor: evidence for species differences // J. Pharmacol. Exp. Ther. 276 (2): 720–7. doi:10.1007/pl00005133.
4. Uchida N., Chong M.Y., Tan C.H., Nagai H., Tanaka M., Lee M.S. et al. International study on antidepressant prescription pattern at 20 teaching hospitals and major psychiatric institutions in East Asia: Analysis of 1898 cases from China, Japan, Korea, Singapore and Taiwan //Psychiatry Clin Neurosci. 2007; 61(5): 522-528. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01702.x.
5. Curson D., Hale A. Mianserin and agranulocytosis // BMJ. 1979; 1(6160): 378-379. doi:10.1136/bmj.1.6160.378.
6. Kuniyoshi M., Arikawa K., Miura C., Inanaga K. Panic anxiety after abrupt discontinuation of mianserin // Jpn. J. Psychiatry Neurol. 43(2): 155–9. doi:10.1111/j.1440-1819.1989.tb02564.x.
7. Leonard B., Richelson H. Synaptic Effects of Antidepressants: Relationship to Their Therapeutic and Adverse Effects. InBuckley P., Waddington J. Schizophrenia And Mood Disorders // London: Arnold; 2000: 67–84. ISBN 978-0-7506-4096-1.
8. Müller G. Target Family-directed Masterkeys in Chemogenomics. In Kubinyi H., Müller G., Mannhold R., Folkers G. Chemogenomics in Drug Discovery: A Medicinal Chemistry Perspective // John Wiley & Sons; 2006: 25. ISBN 978-3-527-60402-9.
9. Richelson E., Nelson A. Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro // Eur J Pharmacol. 1984; 103(3-4): 197-204. doi:10.1016/0014-2999(84)90478-3.
10. Onali P., Dedoni S., Olianas M. Direct Agonist Activity of Tricyclic Antidepressants at Distinct Opioid Receptor Subtypes // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2009; 332(1): 255-265. doi:10.1124/jpet.109.159939.
11. Dwivedi Y., Agrawal A.K., Rizavi H.S., Pandey G.N. Antidepressants reduce phosphoinositide-specific phospholipase C (PI-PLC) activity and the mRNA and protein expression of selective PLC beta 1 isozyme in rat brain // Neuropharmacology. 2002; 43(8): 1269-1279. doi:10.1016/s0028-3908(02)00253-8.
12. Marshall R. The pharmacology of mianserin-an update // Br J Clin Pharmacol. 1983; 15(S2): 263S-268S. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb05874.x.
13. Ichikura D., Nawata S., Kohtama N., Tokunaga M., Hida N. et al. Clinical Pharmacokinetics of Mianserin Suppositories in Healthy Older Japanese Male Adults: A Pilot Study // Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2019; 50(2): 23-30. doi:10.3999/jscpt.50.23.
14. Truven Health Analytics | History and Information. Ibm.com. https://www.ibm.com/watson-health/learn/truven-health-analytics. Published 2019. Accessed August 25, 2019.
15. Mihara K., Otani K., Tybring G., Dahl M., Bertilsson L., Kaneko S. The CYP2D6 Genotype and Plasma Concentrations of Mianserin Enantiomers in Relation to Therapeutic Response to Mianserin in Depressed Japanese Patients // J Clin Psychopharmacol. 1997; 17(6): 467-471. doi:10.1097/00004714-199712000-00005.
16. Altamura A., Melorio T., Invernizzi G., Gomeni R. Influence of age on mianserin pharmacokinetics // Psychopharmacology (Berl). 1982; 78(4): 380-382. doi:10.1007/bf00433747.
17. Funae Y., Kishimoto W., Cho T., Niwa T., Hiroi T. CYP2D in the Brain // Drug Metab Pharmacokinet. 2003; 18(6): 337-349. doi:10.2133/dmpk.18.337.
18. Eap C., de Mendonça Lima C., Macciardi F., Woggon B., Powell K., Baumann P. Steady State Concentrations of the Enantiomers of Mianserin and Desmethylmianserin in Poor and in Homozygous and Heterozygous Extensive Metabolizers of Debrisoquine // Ther Drug Monit. 1998; 20(1): 7-13. doi:10.1097/00007691-199802000-00002.
19. Thuerauf N., Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(5):287-293. doi:10.1007/s00406-006-0663-5.
20. Dahl M., Tybring G., Elwin C.E., Alm C., Andreasson K. et al. Stereoselective disposition of mianserin is related to debrisoquin hydroxylation polymorphism // Clin Pharmacol Ther. 1994; 56(2): 176-183. doi:10.1038/clpt.1994.121.
21. Spigset O., Hedenmalm K., Dahl M., Wiholm B., Dahlqvist R. Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risk factors, including CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors // Acta Psychiatr Scand. 1997; 96(5): 379-384. doi:10.1111/j.1600-0447.1997.tb09933.x.
22. Świechowski R., Jeleń A., Mirowski M., Talarowska M., Gałecki P. et al. Estimation of CYP3A4*1B single nucleotide polymorphism in patients with recurrent Major Depressive Disorder // Mol Genet Genomic Med. 2019: e669. doi:10.1002/mgg3.669.
23. Yamaguchi W., Shinkai T., Inoue Y., Utsunomiya K., Sakata S. Association analysis between the C-1291G polymorphism in the promoter region of the adrenergic α2A receptor gene and polydipsia in schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009; 33(3): 499-502. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.01.012.
24. Wu W.-H., Huo S.-J., Cheng C.-Y., Hong C.-J., Tsai S.-J. Association Study of the 5-HT6 Receptor Polymorphism (C267T) and Symptomatology and Antidepressant Response in Major Depressive Disorders // Neuropsychobiology. 2001; 44(4): 172–175. doi:10.1159/000054938.
25. Losenkov I., Vyalova N., Simutkin G., Bokhan N., Ivanova S. An association of AKT1 gene polymorphism with antidepressant treatment response // The World Journal of Biological Psychiatry. 2015; 17(3): 239-242. doi:10.3109/15622975.2015.1112921.
26. Kalska H., Pesonen U., Lehikoinen S., Stenberg J.H., Lipsanen J., Niemi-Pynttäri J., Tuunainen A. Association between Neurocognitive Impairment and the Short Allele of the 5-HTT Promoter Polymorphism in Depression: A Pilot Study // Psychiatry J. 2013; 2013: 1-6. doi:10.1155/2013/849346.
27. Kirchheiner J., Brøsen K., Dahl M.L., Gram L.F., Kasper S. et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages // Acta Psychiatr Scand. 2001; 104(3): 173-192. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00299.x.
28. Hayashi T., Nishikawa T., Koga I., Uchida Y., Horiguchi J., Yamawaki S. Involvement of the α 2 -adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study // Psychopharmacology (Berl). 1997; 130(4): 382-386. doi:10.1007/s002130050254.

7.9. Фармакогенетика милнаципрана

Милнаципран (МНЦ) – ацетамид, ЛС из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), известное в РФ под торговым названием Иксел. В Европе и в РФ основным показанием к применению МНЦ является депрессивное расстройство [1]. Проявляя схожую активность с имипрамином, МНЦ обладает лучшей переносимостью. Однако по результатам крупного метаанализа, включавшем обследование более 1000 пациентов, различий между МНЦ и другими СИОЗС обнаружено не было, при этом сравнивались следующие параметры: эффективность терапии, частота отмены препарата (в том числе при отказе от лечения из-за побочных эффектов) и общая переносимость [2]. Аналогичные результаты были получены Nakagawa A. и соавт. в метаанализе, включавшем в общей сложности 16 рандомизированных исследований с участием более чем 2200 пациентов [3]. В сравнении же с ТЦА МНЦ обладает гораздо лучшей переносимостью. Так, значительно меньшее количество пациентов прекратили прием МНЦ в связи с развитием НР [4]. Также имеются доказательства эффективности применения МНЦ при социальной тревожности [5].Для терапии депрессивных расстройств МНЦ был впервые одобрен во Франции (1996г.), получив затем распространение более чем в 45 странах Европы. В 2003г. фирма CypressBioscience (США) приобрела эксклюзивные права на лицензию и продажу препарата. В 2009г. МНЦ не был одобрен FDA в качестве антидепрессанта, однако получил широкое распространение в терапии фибромиалгии [4]. Частота назначения среди страдающих депрессивным расстройством для МНЦ составляет в среднем 6,5% в странах восточной Азии [6], мало отличаясь от таковой в странах Европы [7], при этом отмечается тенденция к увеличению частоты назначения. Основным контингентом, принимающим препарат, является группа пожилых пациентов (более 65 лет), большую часть из которых составляют женщины. Среди НР у МНЦ чаще всего (⩾5%) встречается обострение тревоги, бессонница, головная боль и тахикардия в начале лечения. В связи с тем, что антидепрессивное действие МНЦ обусловлено в основном за счет обратного захвата норадреналина, а не серотонина, гораздо реже возникают расстройства сексуальной сферы [8].

Механизм действия

МНЦ оказывает антидепрессивное действие путем ингибирования обратного захвата норадреналина и серотонина, в количественном отношении 3:1 соответственно [9]. На рецепторы дофамина, ацетилхолина, гистамина, а также на бензодиазепиновые, опиоидные и α_1-адренорецепторы МНЦ значительного воздействия не оказывает [10].

Недавно было обнаружено, что левовращающий энантиомер МНЦ действует как ингибитор фермента BACE-1 (inhibitorofbeta-siteamylo idprecursorproteincleaving enzyme-1), играющего ключевую роль в формировании β-амилоидных бляшек.На основании этого МНЦ может быть потенциально полезен при лечении болезни Альцгеймера [11]. Данный аспект, а также минимальное влияние на проводящую систему сердца, делает МНЦ препаратом выбора для пожилых пациентов с депрессивным расстройством, чаще всего осложняющегося в пожилом возрасте заторможенностью и когнитивным дефицитом.

Лекарственная форма

МНЦ представлен исключительно в форме гидрохлорида. Это гидрофильное кристаллическое соединение белого цвета, назначаемое в основном перорально. В РФ МНЦ-гидрохлорид представлен единственно в форме капсул по 25 и 50мг [12].

Фармакокинетика

МНЦ хорошо адсорбируется из ЖКТ, биодоступность составляет 85% и не зависит от приема пищи. С белками ПК связывается незначительно количество препарата (до 13%). Пиковая концентрация в ПК достигается спустя 2 часа после однократного приема внутрь [9]. Период полувыведения составляет 8ч, значительно не изменяясь даже при патологиях печени и почек, а также при возрастных изменениях. Основным путем элиминации является конъюгация с глюкуроновой кислотой (36%), а также выделение почками в неизменном виде (55%) или в форме N-дизэтил-МНЦ (8%) [13]. Показано, что система цитохрома Р450 не участвует в метаболизме МНЦ [14].

Фармакогенетика

Являясь перспективным препаратом для лечения фармакорезистентных депрессий, МНЦ представляет особый интерес для персонализированной медицины. На данный момент известно более 10 маркерных полиморфных варианта, ассоциированных с эффективностью терапии. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

Гены адренергической системы *(TH, ADRA2A, NET и COMT)* В развитии антидепрессивного эффекта МНЦ ключевую роль играет активность синтеза (TyrH), рецепции (ADRA-2A), обратного захвата (NET) и деградации (COMT) норадреналина. Следует отметить, что подавляющее большинство представленных результатов были получены для японской популяции [23]. Пациенты с депрессией, включенные в исследование, получали в течение 6 недель монотерапию МНЦ. Результаты исследований для OHB*NET* -182 T>C оказались сопоставимы: носительство аллели T была ассоциирована с более выраженным терапевтическим ответом [15, 16]. Установлено, для у носителей генотипа GGOHB*NET* 1287 G>A была зарегистрирована высокая эффективность терапии СИОЗН и СИОЗСиН (в т.ч. в подгруппе МНЦ) [18]. Сопоставимый результат был полу-

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии МНЦ

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Транспортер норадреналина	*SLC6A2*	rs2242446 NG_016969.1:g.5884C>T	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии	15, 16
			Нет ассоциации с риском развития депрессивного расстройства	17
		rs5569 NG_016969.1:g.47294G>A	Носительство генотипаGGассоциировано с высокой эффективностью терапии	18
			Носительство генотипа AAассоциировано с низкой эффективностью терапии	15
			Нет ассоциации с риском развития БДР	17
-Адренорецептор$_{2A}$	*ADRA2A*	rs1800544 NG_012020.1:g.4714G>C	Носительство аллели Cассоциировано с высокой эффективностью терапии	19
Катехол-о-метил трансфераза	*COMT*	rs4680 NG_011526.1:g.27009G>A val158met	Носительство генотипаMet/Metассоциировано с быстрым наступлениемантидепрессивного эффекта	20
			Носительство генотипа Val/Valассоциировано с низкой эффективностью терапии	21
Тирозин-гидроксилаза	*TH*	val81met НД	Нет ассоциации	20
Нейротрофический фактор мозга	*BDNF*	rs6265 NG_011794.1:g.68690G>A (Val66Met)	Носительство генотип G/A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	22
			Носительство генотипа Val/Metассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипаVal/Valв азиатской, но не в европейской популяции	23
Транспортер серотонина	*SLC6A4*	5-HTTLPR L-аллель rs25532/ S-аллель rs25531	Нет ассоциации с эффективностью терапии	15, 16
			Носительство генотипа L-аллелиассоциировано с низкой эффективностью терапии	24
			Носительство генотипа S-аллелиассоциировано с высокой эффективностью терапии	18
			Носительство генотипа SS генотип ассоциировано с высокой эффективностью терапии, включая редукцию дисфории	25
Рецептор серотонина 2A	*HTR2A*	rs6313 NG_013011.1:g.6230C>T	Ассоциировано с высокой эффективностью терапии	26
Циклин-D1	*BCL1*	rs7997012 NG_013011.1:g.64185T>C	Нет ассоциации	26

чен у пациентов в Японии: носительство генотипа AA ассоциировано с отсроченным терапевтическим ответом [15].Та же исследовательская группа провела еще одно ассоциативное исследование носительства OHB*COMT* val158met и OHB*TH* val81met с эффективностью терапии. Установлено, что носительство генотипа OHBMet/Met*COMT* val158met ассоциировано со скоростью наступления антидепрессивного эффекта [20], а также с высокой эффективностью светотерапии и депривацией сна при лечении биполярного аффективного расстройства [21]. Установлена ассоциация носительства аллели COHB гена рецептора норадреналина (*ADRA2A*) с терапевтическим ответом на МНЦ [19].

Ген *BDNF* Выявлено, что носительство генотипаG/AOHB 196G>A (rs6265, Val66Met) ассоциировано с высокой эффективностью МНЦ [22]. Последующий метаанализ показал, что значимость данной ассоциации сохраняется для азиатской, но не для европейской популяции [23].

Ген *SLC6A4* и *HTR2A* Как представитель класса СИОЗСиН, МНЦ в дозировке 100 мг/сут и более, значительно ингибирует обратный захват серотонина [9]. Следовательно, можно предположить влияние носительство полиморфных вариантов генов, кодирующих синаптический транспорт (*SLC6A4*) и рецепцию (*HTR2A*) серотонина на выраженность терапевтического ответа. При изучениассоциации носительства генетических вариаций переносчика серотонина (5-HTTLPR) с выраженностью терапевтического ответа на МНЦ был получен отрицательный результат [15, 16]. Однако для пациентов, получавших СИОЗ-СиН по поводу депрессивного расстройства (в т.ч.МНЦ), были установлены следующие ассоциации с терапевтическим ответом для носительства OHB S-аллели (rs25531) гена *SLC63A*[18, 25], rs6313 T>C и rs7997012 G>A для *HTR2A* [26] (Табл.1).Предпринималась попытка выявления фармакогенетических маркеров безопасности терапии МНЦ. Изучение ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих белки адренергической и серотонинергической системы с развитием НР при терапии МНЦ дало отрицательный результат [28].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kasper S., Pletan Y., Solles A., Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results // International Clinical Psychopharmacology. 1996; 11(4): 35–9. doi:10.1097/00004850-199609004-00005.
2. Papakostas G.I., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin--norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. 2007; 17(1): 32–6. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.05.001.
3. Nakagawa A., Watanabe N., Omori I.M., Barbui C., Cipriani A., McGuire H., Churchill R., Furukawa T.A. Nakagawa A. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; 8(3): CD006529. doi:10.1002/14651858.CD006529.pub2.
4. Cording M., Derry S., Phillips T., Moore R.A., Wiffen P.J. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 10: CD008244. doi:10.1002/14651858.CD008244.pub3.
5. Higuchi T., Briley M. Japanese experience with milnacipran, the first serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor in Japan // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007; 3(1): 41–58. doi:10.2147/nedt.2007.3.1.41.
6. Uchida N., Chong M.Y., Tan C.H., Nagai H., Tanaka M., Lee M.S. et al. International study on antidepressant prescription pattern at 20 teaching hospitals and major psychiatric institutions in East Asia: Analysis of 1898 cases from China, Japan, Korea, Singapore and Taiwan // Psychiatry and clinical neurosciences. 2007; 61(5): 522-528. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01702.x.
7. Bauer M., Monz B.U., Montejo A.L., Quail D., Dantchev N., Demyttenaere K. et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study // European Psychiatry. 2008; 23(1): 66-73. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.11.001.
8. Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Резистентные депрессии. Практическоеруководство //Киев: Медкнига, 2013. — 400 с. — ISBN 978-966-1597-14-2.
9. Puozzo C., Panconi E., Deprez D. Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran // International Clinical Psychopharmacology. 2002; 17(1): S25–35. doi:10.1097/00004850-200206001-00004.
10. Moret C., Charveron M., Finberg J.P., Couzinier J.P., Briley M. Biochemical profile of midalcipran (F 2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug // Neuropharmacology. 1985; 24(12): 1211–9. doi:10.1016/0028-3908(85)90157-1.
11. Rizvi S.M., Shaikh S., Khan M., Biswas D., Hameed N., Shakil S. Fetzima (levomilnacipran), a drug for major depressive disorder as a dual inhibitor for human serotonin transporters and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1 // CNS & Neurological Disorders Drug Targets. 2014; 13(8): 1427–31. doi:10.2174/1871527313666141023145703.
12. Поиск по базе данных ЛС, опции поиска: МНН — Милнаципран, флаги «Искать в реестре зарегистрированных ЛС», «Искать ТКФС», «Показывать лекформы» (недоступная ссылка). Обращение лекарственных средств. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора РФ (24 июля 2008). — Типовая клинико-фармакологическая статья

является подзаконным актом и не охраняется авторским правом согласно части четвёртой Гражданского кодекса Российской Федерации №230-ФЗ от 18 декабря 2006 года. Дата обращения 28 октября 2008. Архивировано 22 августа 2011 года.

13. Li F., Chin C., Wangsa J., Ho J. Excretion and metabolism of milnacipran in humans after oral administration of milnacipran hydrochloride // Drug Metabolism and Disposition. 2012; 40(9): 1723-1735. doi:10.1124/dmd.112.045120.

14. Puozzo C., Lens S., Reh C., Michaelis K., Rosillon D., Deroubaix X., Deprez D. Lack of interaction of milnacipran with the cytochrome p450 isoenzymes frequently involved in the metabolism of antidepressants // Clinical pharmacokinetics. 2005; 44(9): 977-988. doi:10.2165/00003088-200544090-00007.

15. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K.I., Sato K. et al. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms // American Journal of Psychiatry. 2004; 161(9): 1575-1580.doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1575.

16. Higuchi H. Prediction of antidepressant response to milnacipran and fluvoxamine using pharmacogenetical methods // Nihon shinkeiseishinyakurigakuzasshi= Japanese journal of psychopharmacology. 2010; 30(2): 71-76.

17. Zhao X., Huang Y., Ma H., Jin Q., Wang Y., Zhu G. Association between major depressive disorder and the norepinephrine transporter polymorphisms T-182C and G1287A: a meta-analysis // Journal of affective disorders. 2013; 150(1), 23-28. doi:10.1176/foc.8.4.foc647.

18. Kim H., Lim S.W., Kim S., Kim J.W., Chang Y.H., Carroll B.J., Kim D.K. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression // Jama. 2006; 296(13), 1609-1618. doi:10.1001/jama.296.13.1609.

19. Wakeno M., Kato M., Okugawa G., Fukuda T., Hosoi Y., Takekita Y. et al. The alpha 2A-adrenergic receptor gene polymorphism modifies antidepressant responses to milnacipran // Journal of clinical psychopharmacology. 2008; 28(5): 518-524. doi:10.1097/jcp.0b013e31818455fc.

20. Yoshida K., Higuchi H., Takahashi H., Kamata M., Sato K., Inoue K.et al. Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran // Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental. 2008; 23(2): 121-128. doi:10.1002/hup.907.

21. Benedetti F., Barbini B., Bernasconi A., Fulgosi M.C., Dallaspezia S., Gavinelli C. et al. Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism // Journal of affective disorders. 2010; 121(1-2): 68-72. doi:10.1016/j.jad.2009.05.017.

22. Yoshida K., Higuchi H., Kamata M., Takahashi H., Inoue K., Suzuki T. et al. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine // Journal of Psychopharmacology. 2007; 21(6): 650-656. doi:10.1177/0269881106072192.

23. Zou Y.F., Ye D.Q., Feng X.L., Su H., Pan, F. M., Liao F.F. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. 2010; 20(8): 535-544. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.12.005.

24. Porcelli S., Fabbri C., Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy // European Neuropsychopharmacology. 2012; 22(4): 239-258. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.10.003.

25. Takahashi H., Higuchi H., Sato K., Kamata M., Yoshida K., Nishimura K. Association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) and the MADRS Dysphoria, Retardation, and Vegetative Subscale scores in the treatment of depression // Neuropsychiatric disease and treatment. 2017; 13: 1463. doi:10.2147/ndt.s123708.

26. Lin J.Y., Jiang M.Y., Kan Z.M., Chu Y. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis // Journal of affective disorders. 2014; 168: 430-438. doi:10.1016/j.jad.2014.06.012.

27. Zou Y.F. Ye D.Q., Feng X.L., Su H., Pan F.M., Liao F.F. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder // European Neuropsychopharmacology. 2010; 20(8): 535-544. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.12.005.

28. Higuchi H., Takahashi H., Kamata M., Yoshida K. Influence of serotonergic/noradrenergic gene polymorphisms on nausea and sweating induced by milnacipran in the treatment of depression // Neuropsychiatric disease and treatment. 2009; 5: 393. doi:10.2147/ndt.s4369.

7.10. Фармакогенетика пароксетина

Пароксетин (ПКТ) — антидепрессант из группы производных фенилпиперидина, СИОЗС, обладающий выраженным анксиолитическим эффектом. Основным показанием к применению ПКТ является депрессивное расстройство [1]. Для ПКТ имеются доказательства эффективности в терапии социальной фобии [2], панического [3], генерализованного тревожного [4], обсессивно-компульсивного [5] и посттравматического стрессового расстройств [6].Первое доклиническое испытание препарата состоялось в конце 70-х годов, спустя 20 лет он появился на рынке, став первым антидепрессантом, одобренным в США для лечения панического расстройства [7, 8]. В настоящее время он доступен как ЛС, в спектр применения которого входит негормональная терапия приливов при климаксе [9], коррекция преждевременной эякуляции и многие другие непрямые («off-label») показания [10, 11]. В последнюю декаду частота назначения

ПКТ имеет тенденцию к снижению, особенно среди группы молодых пациентов (до 25 лет), тем не менее ПКТ входит в десятку самых назначаемых препаратов из группы СИОЗС с частотой назначения варьирующей от 6 до 35% от общего количества назначений СИОЗС по странам Европы и США [12].

Наиболее значимыми НР для ПКТ являются: сексуальная дисфункция (более 70 случаев из 100 [13, 14]), тошнота (29%) и обострение суицидального поведения в группе лиц младше 25 лет. Благодаря достижениям фармакогенетики появилась возможность индивидуально оценить предрасположенность к перечисленным НР, в некоторых случаях риск поддается количественной оценке (табл. 2). Также ПКТ имеет весь спектр НР, свойственных его классу (приведен плацебо-контроль): диарея 12% (против 8%), запор 14% (против9%) сухость во рту 18% (против12%), сонливость 23% (против9%), бессонница 13% (против6%) [13]. ПКТ свойственен разветвленный путь метаболизма.Полиморфные варианты генов ферментной системы цитохромаР450 может существенно изменять кинетику ПКТ, делая ее нелинейной у предрасположенной группы лиц [20]. Персонализированный подход к оценке метаболического профиля пациента в этом случае позволит значительно снизить риск дозозависимых НР (табл. 1). Для ПКТ свойственен синдрома прекращения приема препарата, превосходящий по интенсивности таковой среди большинства СИОЗС [15, 16, 17]. Известно, что препарат ассоциирован с повышенным риском преждевременных родов [18, 19], что послужило поводом для серии фармакогенетических исследований, посвященных особенностям терапии ПКТ во время беременности и периода лактации (табл. 1).

Механизм действия

ПКТ оказывает антидепрессантный эффект, облегчая серотонинергическую нейротрансмиссию в ЦНС. Эффект достигается в результате ингибирующего воздействия на транспортёр серотонина (SERT), который обеспечивает обратный захват нейротрансмиттера из синаптической щели. По силе ингибирующего воздействия ПКТ превосходит сертралин и флуоксетин [21]. В больших концентрациях ПКТ способен ингибировать также обратный захват норадреналина (NET) [21, 22]. Фармакологический профиль препарата характеризуется незначительной аффинностью к α_1, α_2 и β-адренорецепторам, D_1 и D_2-рецепторам дофамина, H_1-гистаминорецепторам и 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и 5HT_{2C}-рецепторам серотонина [23]. ПКТ проявляет клинически значимое сродство к М-холинергическим рецепторам и рецепторам 5-HT_{2B}[24, 25].

Лекарственные формы

ПКТ выпускают преимущественно в форме гидрохлорида – это белый порошок без запаха, плохо растворимый в воде. ПКТ назначают в таблетированной форме (в дозировках 10мг, 20мг, 30мг, 40мг), капсулированной (7,5мг) и в виде суспензий(10мг/5мл). Также выпускается в форме таблеток с замедленным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой (12,5мг,25мг, 37,5мг, Paxil CR) Известен также под торговым названием Паксил. [26].

Фармакокинетика

При пероральном введении ПКТ хорошо абсорбируется из ЖКТ. Благодаря эффекту первого прохождения через печень биодоступность составляет 30-60%. Пиковая концентрация (C_{max}) достигается через 2-8 часов после приема внутрь и составляет примерно 60 нг/мл [27]. Скорость и полнота абсорбции не зависят от приема пищи, ПКТ можно принимать вместе с антацидами. Равновесная концентрация в ПК при ежедневном приеме достигается приблизительно через 7-14 дней. ПКТ на 95% связан с белками плазмы крови (ПК) и широко распространен по всему организму [28 29]. Метаболизируется препарат преимущественно в печени. Основными ферментам, участвующими в биотрансформации, являются изоформыцитохрома Р450: CYP2D6 с участием CYP3A4 [30]. Бо́льшая часть ПКТ окисляется до ПКТ-катехина. В последующем метаболизм протекает преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой или сульфатной группой. Носительство полиморфных вариантов гена*CYP2D6* может существенно изменять кинетику ПКТ, делая ее нелинейной: популяционное моделирование показало, что CYP3A4 и CYP1A2 с наибольшей вероятностью участвуют в метаболизме ПКТ у лиц с нарушенной активностью CYP2D6 [31].Около 64% от принятого количества препарата обнаруживается в моче, причем 2% в неизменном виде и 62% в форме метаболитов. Приблизительно 36% от общего количества ПКТ экскретируется с калом [10, 32].

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

1) Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ПКТ (табл. 1): геныферментовцитохромаР450 (*CYP2D6, CYP1A2*);

2) Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПКТ (табл. 2): геныизоформ рецептора серотонина (*HTR1B, HTR2A, HTR3B*), ABCB1-переносчика или белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), FKBP пролил

изомеразы-5 (*FKBP5*), MAM домена, содержащего гликозилфосфатидилинозитольный якорь 2(*MDGA2*);

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ПКТ (табл. 3): гены переносчика серотонина (*SLC6A4*), рецептора серотонина 1_A-подтипа (*HTR1A*), рецептора дофамина-3 (*DRD3*), нейротрофического фактор мозга (*BDNF*), глиального клеточного нейротрофического фактора (*GDNF*), адреномедуллина (*ADM*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ПКТ

CYP2D6 Полученные результаты могут быть обобщены при рассмотрении различных метаболических фенотипов CYP2D6. Малые или неопределяемые концентрации ПКТ в сыворотке были свойственны сверхбыстрым метаболизаторам (СБМ) (имеющим генотип*CYP2D6* *1/*2xN, *1/*1xN или *2/*2xN) [44]. В двух независимых исследованиях было обнаружено, что у пациентов, имеющих генотип *CYP2D6* *1/*1xN (с двумя и более активными аллелями) крайне низкая эффективность терапии ПКТ [43]. Менее выраженные, однако существенные различия в фармакокинетических показателях наблюдались между БМ и ММ фенотипами. Эти результаты сопоставимы с обнаруженной Findling R.L. с соавт. закономерностью: при однократном приеме внутрь снижение клиренса ПКТ и увеличение AUC наблюдалось у ММ [38, 37]. Charlier C. с соавт. Подтверждают – повышенные концентрации ПКТ в ПК, увеличение среднего значения AUC [43], больший период полувыведения и снижение значений клиренса препарата обнаруживаются в стационарных условиях терапии только у ММ [36].Основным риском, сопряжённым с ММ фенотипом, являются дозозависимые НР. Так, лекарственная терапия пациентов, характеризующихся как ММ, значительно чаще ос-

Таблица 1
Фармакогенетические аспекты фармакокинетики ПКТ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP1A2	Фермент CYP1A2	rs762551	Носительство аллели А ассоциировано с высоким риском развития усталости	33
CYP2D6	Фермент CYP2D6	Медленные метаболизаторы (ММ): CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком Быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] дикий тип (гомо- и гетерозиготны по аллели *1) Сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ): CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] где n – кол-во повторений: от 2 до ~10	ММ - нет ассоциации с гипонатриемией, терапевтическим ответом	34, 35
			ММ имеют большие значенияAUC, периода полувыведения $T_{1/2}$,концентрации препарата в ПК; меньшие значенияклиренса	36, 37, 38, 39
			У ММ повышен риск развития НР: сексуальной дисфункции, диареи, головокружения, тремора, ригидности, парестезии	35, 40, 41, 42
			Концентрация в ПК повышена у носителей генотипа *3/*4[1], *4/*4[1], *4/*5, *1/*4[1], *1/*5[1], *1/*10, *1/*3	43, 44, 45, 46, 47, 48
			Концентрация в ПК снижена у носителей генотипа*1/*1[2], *1/*41[2], *1/*2xN, *1/*1N, не определяется у носителей генотипа *1/*2N, *1/*1xN, *9/*2xN	44, 49, 50, 51
			Носительство генотипов *1/*1, *2/*2, *2чxN ассоциировано с повышением клиренса; носительство генотипов *10/*10, *4/*5, *5 ассоциировано со снижением клиренса	37,52, 53
			Носительство генотипа *4 / *4 – нет ассоциации с развитием НПР	54
			Носительство генотипа *4 /*5 - нет ассоциации с развитием НР	

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP2D6	Фермент CYP2D6	Медленные метаболизаторы (ММ): CYP2D6*3A: rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*3B: rs1135824 NG_008376.4:g.6769A>G, rs35742686, NG_008376.4:g.7569del CYP2D6*4: rs3892097, NG_008376.4:g.6866G>A CYP2D6*5: ген отсутствует целиком Быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2D6*1: NC_000022.11:g.[=] дикий тип (гомо- и гетерозиготны по аллели *1) Сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ): CYP2D6*1N NC_000022.11:g.[n] где n – кол-во повторений: от 2 до ~10	Носительство генотипа *1/*4 – нет ассоциации с эффективностью терапии	45
			Носительство генотипа *1/*2 - нет ассоциации с синдромом прекращения приема препарата	55
			Носительство генотипа *4/*4 нет ассоциации с НПР в период лактации	56
			Носительство генотипа *10 + *5 нет ассоциации с изменением концентрацией в ПК, риском тошноты	38
			Носительство генотипа *1/*10 ассоциировано с высоким риском развития сонливости, головокружения, тошноты, ортостатической гипотензии	57
			Носительство генотипа *1/*2xN ассоциировано с низкой эффективностью терапии[3]	49
			Носительство генотипа *4/*4 + *4/*6 - нет ассоциации с эффективностью терапии	51
			Носительство генотипа *10/*10 ассоциировано с высоким риском развития НР	39
			Носительство генотипа *2/*10 + *10/*39 + *10/*10 + *5/*10 нет ассоциации с изменением концентрации в ПК	48

1. Результат получен также в период беременности
2.Результат получен только в период беременности
3. Пациент с большим депрессивным расстройством.

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПКТ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
HTR3B	Рецептор 5-HT_{3B}	rs1176744	Носительство генотипа AC + CC - нет ассоциации с синдромом прекращения приема препарата	46
			Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития тошноты	47
HTR2A	Рецептор 5-HT_{2A}	rs6313	Носительство генотипа GG ассоциировано с высоким риском развития НПР	59
			Носительство генотипа GG ассоциировано с высоким риском развитияНПР	54
			Носительствоаллели G - нет ассоциации с развитием НПР	60
FKBP5	FKBP5	rs1360780	Носительствоаллели T ассоциировано с высоким риском суицида[1]	61
HTR1B	Рецептор 5-HT_{1B}	rs130058	НосительствоаллелиAассоциировано с высоким риском суицида[1]	
ABCB1	P-гликопротеин	rs2032582	НосительствоаллелиAассоциировано с высоким риском суицида[1]	
MDGA2	MDGA2-белок	rs1160351	НосительствоаллелиAассоциировано с высоким рискомразвития сексуальной дисфункции[1]	62

ложнялась сексуальной дисфункцией по сравнению с БМ [40]. Неоднозначны результаты, касающиеся ассоциации фенотипа с общим количеством НР [41]. Тем не менее ММ были ассоциированы отдельно с рядом наиболее часто встречающихся НПР (табл.1).ПКТ способен влиять на продолжительность гестационного срока, продолжительность и характер родов [18, 19]. Особенности фармакокинетических показателей были получены Verves F. для ряда генотипов (*1/*4, *1/*5,*3/*4,*4/*4) [44]. У женщин с носительством аллельного варианта *CYP2D6* (*1/*41) зарегистрирована высокая эффективность терапии ПКТ в поздний период беременности [42].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПКТ

1. Лица, страдающие депрессией

HTR1B, FKBP5, ABCB1В исследовании PerroudN. и соавт.изучались клинические и генетические предикторы суицидального поведения при терапии ПКТ. Всего 11 генов-кандидатов были включены в анализ. Наиболее значимую ассоциацию с риском суицида продемонстрировали полиморфные варианты генов *HTR1B* (rs130058), *FKBP5* (rs1360780) и *ABCB1 (*rs2032582). В дополнении к клиническим признакам, оценка генетических особенностей пациента способна сократить риск суицида на 60%, в случае своевременного назначения ААП или проведения психотерапии [62].

MDGA2, HTR2A, HTR3BПо данным Murphy-Greer и Willky M SNV (rs6313) *HTR2A* может рассматриваться как маркер безопасности терапии ПКТ у лиц, страдающих депрессией. Носительство генотипа GG в двух независимых исследованиях было ассоциировано с большей частотой и выраженностью НР по сравнению с носительством генотипа AA + AG [54, 59]. Данный маркер был исследован на предмет ассоциации с ПКТ-индуцированной тошнотой: в японской субпопуляции ассоциация не была установлена [60]. Однако в гене родственной изоформы рецептора *HTR3B* исследовательской группой Sugai T. была обнаружена ассоциация носительства генотипа AA (rs1176744) с риском развития тошноты среди пациентов с большим депрессивным расстройством при приеме ПКТ [49].Риск развития сексуальной дисфункцииповышается у носителей аллели A (rs1160351) гена *MDR2,* что обусловлено синергетическим действием в случае носительства двух дефектных аллелей *CYP2D6* [62]**.**

3) Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ПКТ

Гены ростовых факторов и их фактора транскрипции (*BDNF и GDNF, CREB1*)В патогенезе депрессии установлена роль ростовых факторов, дефицит которых особо выражен в гериатрической группе пациентов [63, 64]. Для некоторых представителей СИОЗС и ТЦА показано прямое

Таблица 3

Фармакогенетическиемаркерыэффективности терапии ПКТ

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
HTR1A	Рецептор 5-HT_{1A}	rs6295	Носительство генотипаGGассоциировано с высокой эффективностью терапии	63
BDNF	Нейротрофический фактор мозга	rs6265	Носительство генотипа TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии[1]	64
GDNF	Глиальный нейротрофический фактор	rs2973049	Носительство генотипа CT + TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии	65
		rs2216711	Носительство генотипа AA + AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2] по сравнению с носительством генотипа GG	
SLC6A4	Переносчик серотонина	HTTLPR: S-аллель (короткая), L-аллель (длинная)	Носительство аллели S ассоциировано с низкой эффективностью и безопасностью терапии[3]	66
			Носительство аллели Lc высокой эффективностью терапии	67, 68
			Носительство аллели S с высокой эффективностью терапииу пациентов паническим расстройством	69
			Носительство аллели S ассоциировано с низкой эффективностью терапии	70
		rs57098334 (CCCACCCGA) 12 / (CCCACCCGA) 12	Носительство генотипа 12/12 ассоциированос высокой эффективностью терапии	71
ADM	Адрено-медуллин	rs11042725	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AA + AC	72
DRD3	Рецептор D_3	rs6280	Носительство генотипа CC + CT ассоциированос высокой эффективностью терапии по сравнению носительством с генотипом TT	73
COMT	Катехол-О-метил трансфераза	rs4680	Носительство аллели A ассоциированос высокой эффективностью терапии	74

[1]По сравнению с гомо- и гетерозиготным генотипом по альтернативной аллели

[2]Результат получен среди женщин

[3]Гериатрическая группа

или опосредованное влияние на их концентрации. Обнаружена ассоциацию носительства генотипа TT (rs6265) гена *BDNF* с выраженностью терапевтического ответа у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством. Вероятно, носительство ОНВ гена *CREB1,* кодирующего транскрипционный фактор, необходимый для BDNF-сигналинга, также способно влиять на терапевтический ответ ПКТ. Также было установлено между ними ген-генное взаимодействие, также оказывающее влияние на эффективность терапии ПКТ [64].Схожую роль играет глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Установлено, что у пациентов – носителей генотипа CT и TT (rs2973049) *GDNF*регистрировалась низкая эффективностьтерапии ПКТ по сравнению с носителями генотипа CC. При этом носители генотипа AA и AG (rs2216711) отвечали на терапию значительно лучше [65].

Гены рецептора серотонина и его транспортёра (*HTR1A и SLC6A4*)В качестве фармакогенетического маркера эффективности ПКТ предложен «L/S» вариант в промоторе гена транспортера серотонина (5HTTLPR). Некоторые, но не все исследования показали, что носительство короткой формы аллели 5HTTLPR (S) приводит к снижению эффективности терапии ПКТ (табл. 3). Носительство аллели S у пациентов с депрессивным расстройством ассоциировано с меньшей эффективностью и большей частотой развития НР [65], тогда как у пациентов, страдающих паническим расстройством, носительство данной аллели, наоборот, ассоциирована с лучшим терапевтическим ответом [69].Ishiguro S. и соавт. также исследовали генетические и фармакокинетические факторы эффективности ПКТ у пациентов с паническим расстройством в японской популяции [63]. Авторами была подтверждена вышеописанная ассоциация носительства полиморфного варианта 5-HTTLPR-области, а также выявлена ассоциация промоторного ОНВ –1019 C>G гена рецептора 5-HT_{1A}(*HTR1A*) с более выраженным ответом на терапию [63].

DRD3 и COMT Норадренергическая и дофаминергическая системы являются мишенями для ряда антидепрессантов, в том числе и для ПКТ, обладающего свойством при повышенной концентрации ингибировать NET-транспортёр, обеспечивающий обратный захват катехоламинов [21, 22].Фермент COMT способен инактивировать катехоламины путем О-метилирования. Носительство SNV кодирующей области *COMT* Val(108/158)Met (rs4680) влияет на активность данного фермента. Установлена ассоциация носительства аллели A (Met) (rs4680) с высокой эффективностью терапии ПКТ [74]. Также выявлена ассоциация носительства генотипа CC+CT (rs6280) гена *DRD3* с высокой эффективностью терапии ПКТ у пациентов с большим депрессивном расстройством [73](табл. 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sugarman M.A., Loree A.M., Baltes B.B., Grekin E.R., Kirsch I.The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a meta-analysis of change on the Hamilton Rating Scales // *PLOS ONE*. 2014 Aug; 9 (8): e106337. DOI:10.1371/journal.pone.0106337;
2. Manassis K. Paroxetine improves social anxiety disorder in children and adolescents // *Evidence-Based Mental Health*. 2005 June; 8 (2): 43. DOI:10.1136/ebmh.8.2.43;
3. Turner F.J. editor. Social Work Diagnosis in Contemporary Practice. NY: Oxford University Press; 2005.
4. Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // *TheBMJ*. 2011 Mar; d1199–d1199. DOI: 10.1136/bmj.d1199;
5. Germann D., Ma G., Han F., Tikhomirova A. Paroxetine Hydrochloride //*Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2013 May; 38: 367-406. DOI: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00008-3;
6. Ipser J.C., Stein D.J. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD) //*The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan; 15(06): 825–840. DOI: 10.1017/CBO9780511910395.010;
7. Gibiino S., Serretti A. Paroxetine for the treatment of depression: a critical update //*Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2012 Feb; 13(3): 421–431. DOI: 10.1517/14656566.2012.652085;
8. Turner F.J. editor. Social Work Diagnosis in Contemporary Practice. NY: Oxford University Press; 2005.
9. Fischer A (June 28, 2013). “FDA approves the first non-hormonal treatment for hot flashes associated with menopause” (Press release). FoodandDrugAdministration.
10. US Food and Drug Administration. FDA News Release. FDA approves the first non-hormonal treatment for hot flashes associated with menopause. June 28, 2013. http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm359030.htm Accessed July 28, 2014.
11. Paroxetine Hydrochloride Monograph for Professionals. Drugs.com. American Society of Health-System PhPharmacists. URL:https://www.drugs.com/monograph/paroxetine-hydrochloride.html ;
12. Joint Formulary Committee British national formulary: BNF 76 (76 ed.). London: Pharmaceutical Press; 2018.
13. Pamer C.A., Hammad T.A., Wu Y.T., Kaplan S., Rochester G., Governale L., Mosholder A.D. Changes in US antidepressant and antipsychotic prescription patterns during a period of FDA actions // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Feb; 19(2):158-74. DOI: 10.1002/pds.1886;
14. Paxil C.R. (paroxetine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Reference. WebMD. Retrieved 22 November 2013. URL: https://reference.medscape.com/drug/paxil-brisdelle-paroxetine-342959;

15. Csoka A.B., Bahrick A., Mehtonen O.P. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors // *J Sex Med*. 2008 Jan;5(1):227-33. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00630.x;

16. Fava G.A., Gatti A., Belaise C., Guidi J., Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review // *PsychotherPsychosom*. 2015; 84(2):72-81. DOI:10.1159/000370338;

17. Haddad P.M. Antidepressant discontinuation syndromes. Clinical Relevance, Prevention and Management // *Drug Safety*. 24 (3): 183–97. DOI:10.2165/00002018-200124030-00003;

18. Haddad P.M., Anderson I.M.Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. Advances in Psychiatric Treatment. 2007; 13 (6): 447–457. DOI:10.1192/apt.bp.105.001966;

19. Gabriel M., Sharma V. Antidepressant discontinuation syndrome // *CMAJ*. 2017 May 29; 189(21): E747. DOI: 10.1503/cmaj.160991;

20. Huybrechts K.F., Hernández-Díaz S., Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects // *N Engl J Med*. 2014 Sep 18; 371(12):1168-9. DOI: 10.1056/NEJMc1409203;

21. Jornil J., Jensen K.G., Larsen F., Linnet K. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator // *Drug MetabDispos*. 2010 Mar; 38(3):376-85. DOI: 10.1124/dmd.109.030551;

22. Scholze P., Zwach J., Kattinger A., Pifl C., Singer E.A., Sitte H.H. Transporter-mediated release: a superfusion study on human embryonic kidney cells stably expressing the human serotonin transporter // *J PharmacolExpTher*. 2000 Jun;293(3):870-8. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.741317.x;

23. Davis B.A., Nagarajan A., Forrest L.R., Singh S.K. Mechanism of Paroxetine (Paxil) Inhibition of the Serotonin Transporter // *Sci Rep*. 2016 Apr 1; 6:23789. DOI: 10.1038/srep23789;

24. Foster R.H., Goa K.L. Paroxetine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of panic disorder // *CNS Drugs*. 1997 Aug; 8(2):163-88. DOI: 10.2165/00023210-199708020-00010;

25. Fujishiro J., Imanishi T., Onozawa K., Tsushima M. Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine // *Eur J Pharmacol*. 2002 Nov 15; 454(2-3):183-8. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)02557-8;

26. Peng L., Gu L., Li B., Hertz L. Fluoxetine and all other SSRIs are 5-HT2B Agonists - Importance for their Therapeutic Effects // *CurrNeuropharmacol*. 2014 Jul; 12(4):365-79. DOI: 10.2174/1570159X12666140828221720;

27. Tang S.W., Helmeste D. Paroxetine // *Expert OpinPharmacother*. 2008 Apr; 9(5):787-94. DOI: 10.1517/14656566.9.5.787;

28. Hiemke C. Paroxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *FortschrNeurolPsychiatr*. 1994 Sep; 62 Suppl 1:2-8. DOI: 10.1055/s-2007-1002354;

29. Kaye C.M., Haddock R.E., Langley P.F., Mellows G., Tasker T.C., Zussman B.D., Greb W.H. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man // *Acta PsychiatrScand Suppl*. 1989; 350:60-75. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1989.tb07176.x;

30. Gunasekara N.S., Noble S., Benfield P. Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders // *Drugs*. 1998 Jan; 55(1):85-120. DOI: 10.2165/00003495-199855010-00007;

31. Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development // *Curr Med Chem*. 2009; 16(27): 3480-675. DOI: 10.2174/092986709789057635;

32. Jornil J., Jensen K.G., Larsen F., Linnet K. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator // *Drug MetabDispos*. 2010 Mar; 38(3):376-85. DOI: 10.1124/dmd.109.030551;

33. Prescribing information. Paxil® [internet]. URL:www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020031s067,020710s031.pdf

34. Lin K.M., Tsou H.H., Tsai I.J., Hsiao M.C., Hsiao C.F., Liu C.Y. et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with treatment response to the antidepressant paroxetine // *Pharmacogenomics*. 2010 Nov; 11(11):1535-43. DOI: 10.2217/pgs.10.128;

35. Stedman C.A., Begg E.J., Kennedy M.A., Roberts R., Wilkinson T.J. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia // *Hum Psychopharmacol*. 2002 Jun; 17(4):187-90. DOI: 10.1002/hup.394;

36. Zourková A., Cesková E., Hadasová E., Ravcuková B. Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity // *J Sex Marital Ther*. 2007 Jul-Sep; 33(4):343-55. DOI: 10.1080/00926230701385589;

37. Sindrup S.H., Brøsen K., Gram L.F., Hallas J., Skjelbo E., Allen A. et al. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism // *ClinPharmacolTher*. 1992 Mar; 51(3):278-87. DOI: 10.1038/clpt.1992.23;

38. Findling R.L., Nucci G., Piergies A.A., Gomeni R., Bartolic E.I., Fong R. et al. Multiple dose pharmacokinetics of paroxetine in children and adolescents with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jun; 31(6): 1274-85. DOI: 10.1038/sj.npp.1300960;

39. Findling R.L., Reed M.D., Myers C., O'Riordan M.A., Fiala S., Branicky L. et al. Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Aug; 38(8):952-9. DOI: 10.1097/00004583-199908000-00010;

40. Sindrup S.H., Brøsen K., Gram L.F. Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: nonlinearity and relation to the sparteine oxidation polymorphism // *ClinPharmacolTher*. 1992 Mar; 51(3):288-95. DOI: 10.1038/clpt.1992.24;

41. Zourkova A, Hadasova E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurence of adverse effects // *Gen PhysiolBiophys*. 2003 Mar; 22(1):103-13. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)80814-8;

42. Allgulander C., Nilsson B. A prospective study of 86 new patients with social anxiety disorder // *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jun; 103(6):447-52. DOI: 10.2165/00128413-200414680-00045;

43. Laine K., Kytölä J., Bertilsson L. Severe adverse effects in a newborn with two defective CYP2D6 alleles after exposure to paroxetine during late pregnancy // *Ther Drug Monit*. 2004 Dec; 26(6):685-7. DOI: 10.1097/00007691-200412000-00016;

44. Charlier C., Broly F., Lhermitte M., Pinto E., Ansseau M., Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine // *Ther Drug Monit*. 2003 Dec; 25(6): 738-42. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00014;

45. Ververs F.F., Voorbij H.A., Zwarts P., Belitser S.V., Egberts T.C., Visser G.H., Schobben A.F. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy // *ClinPharmacokinet*. 2009; 48(10):677-83. DOI: 10.2165/11318050-000000000-00000;

46. Van Nieuwerburgh F.C., Denys D.A., Westenberg H.G., Deforce D.L. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms // *Int J Psychiatry ClinPract*. 2009 Nov; 13(1):345-348. DOI: 10.3109/13651500902903016;

47. Murata Y., Kobayashi D., Imuta N., Haraguchi K., Ieiri I., Nishimura R. et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome // *J ClinPsychopharmacol*. 2010 Feb; 30(1):11-7. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181c8ae80;

48. Sugai T., Suzuki Y., Sawamura K., Fukui N., Inoue Y., Someya T. The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine // *Pharmacogenomics J*. 2006 Sep-Oct; 6(5):351-6. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500382;

49. Saruwatari J., Nakashima H., Tsuchimine S., Nishimura M., Ogusu N., Yasui-Furukori N. Possible impact of the CYP2D6*10 polymorphism on the nonlinear pharmacokinetic parameter estimates of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorders // *PharmgenomicsPers Med*. 2014 May 28; 7:121-7. DOI: 10.2147/PGPM.S60747;

50. Güzey C, Spigset O. Low serum concentrations of paroxetine in CYP2D6 ultrarapid metabolizers // *J ClinPsychopharmacol*. 2006 Apr; 26(2):211-2. DOI: 10.1097/01.jcp.0000203225.79364.85;

51. Lam Y.W., Gaedigk A., Ereshefsky L., Alfaro C.L., Simpson J. CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6 // *Pharmacotherapy*. 2002 Aug; 22(8):1001-6. DOI: 10.1592/phco.22.12.1001.33603;

52. Gex-Fabry M., Eap C.B., Oneda B., Gervasoni N., Aubry J.M., Bondolfi G., Bertschy G. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response // *Ther Drug Monit*. 2008 Aug; 30(4):474-82. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31817d6f5d;

53. Feng Y., Pollock B.G., Ferrell R.E., Kimak M.A., Reynolds C.F., Bies R.R.Paroxetine: population pharmacokinetic analysis in late-life depression usingsparse concentration sampling // *Br J ClinPharmacol*. 2006 May;61(5):558-69. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02629.x;

54. Hori H., Yoshimura R., Ueda N., Ikenouchi-Sugita A., Umene-Nakano W., Nakamura J. A case with occurring adverse effects when cross-over titration from fluvoxamine to paroxetine associated with increasing the plasma fluvoxamine level in major depressive disorder // *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(4 Pt 2):620-2. DOI: 10.1080/15622970802118349;

55. Murphy G.M. Jr., Kremer C., Rodrigues H.E., Schatzberg A.F. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance // Am J Psychiatry. 2003 Oct;160(10):1830-5. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.10.1830;

56. Berle J.Ø., Steen V.M., Aamo T.O., Breilid H., Zahlsen K., Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes // J Clin Psychiatry. 2004 Sep;65(9):1228-34. DOI: 10.4088/jcp.v65n0911;

57. Ozdemir V., Tyndale R.F., Reed K., Herrmann N., Sellers E.M, Kalow W. et al. Paroxetine steady-state plasma concentration in relation to CYP2D6 genotype in extensive metabolizers // J ClinPsychopharmacol. 1999 Oct;19(5):472-5. PubMed PMID: 10505591;

58. Kaneda Y., Kawamura I., Fujii A., Ohmori T. Serotonin syndrome - 'potential' role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians // Int J Neuropsychopharmacol. 2002 Mar;5(1):105-6. DOI: 10.1017/S1461145701002723;

59. Murata Y., Kobayashi D., Imuta N., Haraguchi K., Ieiri I., Nishimura R. et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome // J ClinPsychopharmacol. 2010 Feb;30(1):11-7. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181c8ae80;

60. Wilkie M.J., Smith G., Day R.K., Matthews K., Smith D., Blackwood D. et al. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy // Pharmacogenomics J. 2009 Feb;9(1):61-70. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500491;

61. Tanaka M., Kobayashi D., Murakami Y., Ozaki N., Suzuki T., Iwata N. et al. Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea // Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Mar;11(2):261-7.DOI:10.1017/s1461145707007985;

62. Perroud N., Bondolfi G., Uher R., Gex-Fabry M., Aubry J.M., Bertschy G., et al. Clinical and genetic correlates of suicidal ideation during antidepressant treatment in a depressed outpatient sample // Pharmacogenomics. 2011 Mar;12(3):365-77. DOI: 10.2217/pgs.10.189;

63. Kurose K., Hiratsuka K., Ishiwata K., Nishikawa J., Nonen S., Azuma J. et al. Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression // Psychiatry Res. 2012 Aug 15;198(3):424-9. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.01.023;

64. Ishiguro S., Watanabe T., Ueda M., Saeki Y., Hayashi Y., Akiyama K. et al. Determinants of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder // Eur J ClinPharmacol. 2011 Dec;67(12):1213-21. DOI: 10.1007/s00228-011-1073-9;

65. Murphy G.M. Jr, Sarginson J.E., Ryan H.S., O'Hara R., Schatzberg A.F., Lazzeroni L.C. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression // Pharmacogenet Genomics. 2013 Jun;23(6):301-13. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328360b175;

66. Wang X.C., Xu D.J., Chen G.H., Xia Q., Liu L.N. Association of 2 neurotrophic factor polymorphisms with efficacy of paroxetine in patients with major depressive disorder in a Chinese population // Ther Drug Monit. 2014 Oct;36(5):612-7. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000062;

67. Murphy G.M. Jr, Hollander S.B., Rodrigues H.E., Kremer C., Schatzberg A.F. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression // Arch Gen Psychiatry. 2004 Nov;61(11):1163-9. DOI: 10.1001/archpsyc.61.11.1163;

68. Bozina N., Peles A.M., Sagud M., Bilusic H., Jakovljevic M. Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder // World J Biol Psychiatry. 2008;9(3):190-7.DOI: 10.1080/15622970701308397;

69. Zanardi R., Benedetti F., Di Bella D., Catalano M., Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene // J ClinPsychopharmacol. 2000 Feb;20(1):105-7. PubMed PMID: 10653220;

70. Saeki Y., Watanabe T., Ueda M., Saito A., Akiyama K., Inoue Y. et al. Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder // Eur J ClinPharmacol. 2009 Jul;65(7):685-91. doi: 10.1007/s00228-009-0633-8;

71. Kato M., Ikenaga Y., Wakeno M., Okugawa G., Nobuhara K., Fukuda T. et al. Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism // IntClinPsychopharmacol. 2005 May;20(3):151-6. DOI: 10.1097/00004850-200505000-00005;

72. Kim D.K., Lim S.W., Lee S., Sohn S.E., Kim S., Hahn C.G. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // Neuroreport. 2000 Jan 17;11(1):215-9. DOI: 10.1097/00001756-200001170-00042;

73. Glubb D.M., McHugh P.C., Deng X., Joyce P.R., Kennedy M.A. Association of a functional polymorphism in the adrenomedullin gene (ADM) with response to paroxetine // Pharmacogenomics J. 2010 Apr;10(2):126-33. DOI: 10.1038/tpj.2009.33;

74. Tsuchimine S., Yasui-Furukori N., Nakagami T., Sato Y., Kaneko S. DRD3, but not BDNF, genotype affects treatment response to paroxetine in major depressivedisorder: a preliminary study // J ClinPsychopharmacol. 2012 Oct;32(5):724-6. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318267b6da;

75. Benedetti F, Colombo C, Pirovano A., Marino E., Smeraldi E. The catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met polymorphism affects antidepressant response to paroxetine in a naturalistic setting // Psychopharmacology (Berl). 2009 Mar; 203(1):155-60. DOI: 10.1007/s00213-008-1381-7;

7.11.Фармакогенетика сертралина

Сертралин (СТЛ) – антидепрессант, ЛС из группы производных нафтиламина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Также известенпод торговым названием Золофт. СТЛ является ЛС первойлинии, назначаемым придепрессивном расстройстве [1]. Также для СТЛ имеются доказательства эффективности приобсессивно-компульсивном [2], паническом [3], посттравматическом [4] и социальном тревожном [5]расстройствах.В комбинации с антипсихотиками II генерации может быть использованс целью коррекции негативной симптоматики при шизофрении и шизоаффективном расстройстве [6, 7]. В комбинации с оланзапином применяется для терапии депрессии с психотическими симптомами [8].Одним из его преимуществ является низкий риск фармакокинетического взаимодействия с другими ЛС, поэтому он чаще других применяется в комбинированной терапии [9, 10].Результаты метаанализа, проведенного Cipriani A. И соавт., однозначно указывают, что СТЛ (наряду с эсциталопрамом) является наиболее эффективным препаратомдля купирования острой фазы депрессивного расстройтсва, характеризуясь при этом лучшей переносимостью по сравнению с другими СИОЗС[11]. В настоящее время СТЛ стал успешно применяться клиницистами для терапии генерализованного тревожного расстройства [12, 13] и предменструального дисфорического расстройства [14, 15].

Впервые препарат был разработан компанией «Pfizer» иодобрен к применению в качестве антидепрессанта в 1990 годах(США).Он занял прочную позиции среди других представителей СИОЗС, назначаемых при депрессивных и невротических расстройствах. Так, в 2016 году СТЛ стал самым назначаемым психотропным препаратом в США [16]. Среди СИОЗС СТЛ ассоциирован с большим риском развития НР психологического характера. Хотя СТЛ позиционируется как сбалансированный антидепрессант,на практике он имеет тенденцию оказывать стимулирующий эффект, чаще вызывая тревогу, возбуждение ибессонницупо сравнению сдругими СИОЗС (за исключением флуоксетина) [17, 18]. СТЛ способен вызывать сексуальную дисфункцию, включая нарушение либидо и аноргазмию (не более чем в 12 случаях из 100). Относительно низкие показатели риска сексуальной дисфункции могут объясняться тимоаналептическим действием СТЛ[19]. Согласно данным независимой экспертизы, СТЛ может способствовать возникновению суицидального поведения в группе пациентов до 24 лет [20, 21].

СТЛ занимает второе место по частоте назначения в США и странах Европы (17.3% от общего количества назначения СИОЗС), уступая только эсциталопраму [22]. Являясь высокоэффективным антидепрессантом, достаточный терапевтический ответ на СТЛ, тем не менее, может отсутствовать у так называемой группы «нон-респондеров». Такие пациенты среди общей популяции встречаются относительно редко (менее 5%), однако с поправкой на частоту назначения СТЛ, риск становится существенным [23]. Метаболический профиль пациента также способен влиять как эффективность терапии, так и на риск развития дозозависимых НР [24].

Механизм действия

СТЛ оказывает антидперессивное действие, селективно ингибируя обратный захват серотонина (5-НТ) пресенаптической терминалью нейронов ГМ(также эффект показан для тромбоцитов); увеличивает внеклеточную концентрацию 5-НТ и тем самым облегчает серотонинергическую нейротрансмиссию [25]. При длительной те-

рапии снижает плотность ауторецепторов 5-HT_{1A} и адренорецепторов в ЦНС [25]. Фармакологически профиль СТЛ характеризуетсясродством к переносчику серотонина(SERT) [26], переносчику дофамина (DAT) и сигма-рецептору σ1 (но не к рецептору σ2), что может объяснить его анксиолитическое действие [26, 27]. *In vitro* СТЛ не демонстрируют значительной аффинности к адренергическим, холинергическим, ГАМК, дофаминергическим, гистаминергическим, серотонинергическим или бензодиазепиновым рецепторам [28, 29].Тем не менееспециалисты сообщают, что на данный момент механизм действия СТЛ изучен недостаточно [26].

Лекарственные формы

СТЛ представляет собой белый кристаллический порошок плохо растворимый в воде.СТЛ представлен в таблетированной форме (25мг, 50мг,100мг) или форме раствора 20мг/мл для перорального введения [30].

Фармакокинетика

СТЛ медленно абсорбируется после приема внутрь, достигая максимальной концентрации в плазме через 4,5-8,4 часа [31].Он на 98% связан с белками крови[32].СТЛ в диапазоне от 20 до 500 нг/мл, преимущественно связан с альбумином и α1-гликопротеином. Одновременный прием пищи способен значительно увеличить C_{max} [33].

Основным путем выведения СТЛ является печеночный метаболизм [33]. Биотрансформацияпрепарата включает N-деметилирование, N-гидроксилирование, окислительное дезаминирование и конъюгацию с глюкуроновой кислотой [33]. Подавляющее большинство представленных ниже исследований было сосредоточено на процессе деметилирования с образованием деметилСТЛ – его менее активного метаболита [34]. При высоких концентрациях метаболизм СТЛ*in vitro* катализируется CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19, причем CYP2D6 и CYP2B6 вносят незначительный вклад в биотрансформацию. Однако при более низких концентрациях CYP2D6 и CYP2B6 играют существенную роль в образовании деметил-СТЛ, тогда как CYP3A4 – меньшую[35, 37].Дезаминированные метаболиты могут также способствовать антидепрессивному эффекту [36]. СТЛ выводится главным образом в виде метаболитовс калом и мочой в равной пропорции, менее 0.2% выводится с мочой в неизмененном виде [30].

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

1) Фармакогенетические маркеры фармакокинетики СТЛ (табл. 1): варианты генов изоформцитохрома Р450 (*CYP2C19, CYP2D6*).

2) Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии СТЛ (табл. 2): варианты генов *ABCB1* – белка множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), переносчика серотонина (*SLC6A4*), рецептора серотонина 1_A-подтипа(*HTR1A*), ангиотензин-1 превращающего фермента (*ACE*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики СТЛ

1. Результат получен среди здоровых волонтеров.

Таблица 1
Фармакогенетические аспекты фармакокинетики СТЛ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP2C19	CYP2C19	Медленные метаболизаторы (ММ): CYP2C19*2, CYP2C19*3 Быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2C19*1 CYP2C19*17 -806C/T	ММ имеют повышенную концентрацию в ПК	24
			Носительство генотипаCYP2C19 *2/*2 и *2/*3 ассоциировано с меньшим значением клиренса[1]	38
			Носительствоминорных аллелей ассоциировано с повышением концентрации в ПК	39
			Носительство аллели *17 не ассоциацировано с концентрацией в ПК	
			БМ склонны к большему влиянию ингибиторов CYP2D19	40
			Носительство генотиповCYP2C19 *1/*1 + *1/*17 + *2/*17 не ассоциировано с эффективностью терапии	41
CYP2D6	CYP2D6	CYP2D6 *4.	Носителям генотипа *4/*4 необходимыболее низкие дозировки СИОЗС (в т.ч. СТЛ)	42

Ген *CYP2C19* Носительство аллельных вариантов*CYP2C19* оказывают наибольшее влияние на фармакокинетику СТЛ. Пациенты, характеризующиеся как медленные метаболизаторы (ММ), имеют дефектный аллель*2 или *3, который ассоциирован с замедленной скоростью образования деметил СТЛ по сравнению с быстрыми метаболизаторами (БМ) (*1/*1), следовательно, такие пациенты более склонны к развитию НР и повышению концентрации СТЛ в ПК [24,38,39]. При этом XuZ. и соавторы сообщают, что активность фермента не коррелирует с качеством терапевтического ответа [41].

Носительство аллели*CYP2C19 *17*, ассоциированное с большей активностью фермента, не имеет влияния на концентрацию СТЛ в ПК [39]. Для комбинированного применения СТЛ необходимо также принимать в расчет, что для БМ характерна бо́льшая склонность к воздействию ингибиторов указанного фермент [40].

2) Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии СТЛ

Ген *SLC6A4*Установлена ассоциация генотипа высокополиморфной промотерной области гена *SLC6A4*-5HTTLPR (SS против SL и LL) и клиническим исходом при ПТСР у пациентов индийской национальности, принимающих СТЛ [45]. Носительство генотипа LL было ассоциировано с высокой эффективностью и безопасностью терапииСТЛ (в дозе 100 мг/сут) Носительство аллели S было ассоциировано сотсутствием терапевтического ответа. Сопоставимые результаты были выявлены для лиц, страдающих депрессивным расстройством (эффективной терапия СТЛ считалась в случае преодоления 50% порога снижения показателей шкалы Гамильтона (HAM-D)) [44]. Среди азиатской популяции был выявлен противоположный результат: уреспондеровносительство S-аллели встречалась чаще [46].

Ген *HTR1A* Для пациентов, страдающих паническимрасстройством была выявлена ассоциация ОНВ 1019C/G (rs6295)свыраженностью ответа на терапию. Носители генотипа GGдемонстрировали минимальные изменения в частоте панических атак. Данный факт при последующей верификации позволит более достоверно отнести эту группу пациентов к нон-респондерам, которым не показана терапия СТЛ [23]

Таблица 2

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии СТЛ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
SLC6A4	Транспортёр серотонина	rs57098334: (AGCCCACCC) 12, (AGCCCACCC) 9.	Носительство аллели 12не ассоциировано с эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели9	43
		HTTLPR: длинная форма (L-аллель), короткая форма (S-аллель)	Носительство генотипаLLассоциировано с эффективностью терапии при депрессивном расстройстве	44
			Носительство генотипаLLассоциировано с эффективностью терапиипри ПТСР	45
			Носительство аллелиSассоциировано с высокой эффективностью терапиипри депрессивного расстройства[1]	46
HTR1A	Рецептор5-HT_{1A}	rs6295	Носительство генотипаGGхарактерено для нон-респондеров	23
REEP5	Рецептор-ассоциированный белок	rs153549	Носительство аллелиAассоциировано с высокой эффективностью терапии	47
SRP19	Сигнал-распознающая частица	rs495794	Носительство аллелиGассоциировано с высокой эффективностью терапии	47
НД	НД	rs13432159	Носительство аллели G ассоциировано с высоким риском развития НР	48
ABCB1	Р-гликопротеин	rs2235040	Носительство аллели Tассоциировано с высоким риском развития НР	49
		rs2032583	Носительство аллелиC ассоциировано с высоким риском развития НР, в т.ч.бессоницы	
ACE	Ангиотензин-превращающий фермент	rs1799752	Носительство генотипа del/delассоциировано с высокой эффективностью терапии СТЛ, чем флуоксетином	50

[1]результат, вероятно, этнически специфичен для азиатов.

Ген *ACE* Компоненты ренин-ангиотензиновой системы в ГМ, наряду с их ролью в развитии тревоги, депрессии и воспалительных заболеваний мозга, может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень при депрессивном расстройстве. Показано, что активность ангиотензина II, снижается при воздействии СИОЗС [50]. Установлена ассоциация носительствагенотипа del/del (rs4291 and rs4343) с большей эффективностью терапии СТЛ по сравнению с флуоксетином.

Остальные результаты, приведенные в таблице 2, не специфичны для СТЛ, а получены препаратов СИОЗС, при этом СТЛ обязательно присутствовал в выборке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology, (2015).29(5), 459–525.doi:10.1177/0269881115581093)
2. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV (November 2003). "Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder". The American Journal of Psychiatry. **160** (11): 1919–28.
3. Hirschfeld RM (2000). "Sertraline in the treatment of anxiety disorders". Depression and Anxiety. **11** (4): 139–57.
4. International Society for Traumatic Stress Studies. Practice guideline for the treatment of post-traumatic stress disorder. Northbrook, IL; March 2000. From the International society for traumatic stress studies website.
5. Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN (May 2008). «Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder». International Clinical Psychopharmacology. **23** (3): 170–9.
6. Micallef J, Fakra E, Blin O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression (article in French). Encephale 2006; 32 (2 Pt. 1): 263–9.
7. Mulholland C, Lynch G, King DJ et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. J Psychopharmacol 2003; 17 (1): 107–12.
8. Davies S. J. C., Mulsant B. H., Flint A. J., Meyers B. S., Rothschild A. J. Whyte E. M. (2016). SSRI-antipsychotic combination in psychotic depression: sertraline pharmacokinetics in the presence of olanzapine, a brief report from the STOP-PD study. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 31(3), 252–255.doi:10.1002/hup.2532
9. Grohol, John M. (12 October 2017). «Top 25 Psychiatric Medications for 2016»]["The Top 300 of 2019". clincalc.com.]
10. The most complete account of sertraline discovery, targeted at chemists, see: *Welch WM (1995). Discovery and Development of Sertraline. Advances in Medicinal Chemistry.* **3**. *pp. 113–148.*
11. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (February 2009). "Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis". Lancet. 373 (9665): 746–58.
12. Gale CK, Millichamp J (October 2011). "Generalised anxiety disorder". BMJ Clinical Evidence. 2011.
13. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, et al. (2004). Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry 161, 1642–1649
14. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, Parry B, Pearlstein T, Severino S, Stout A, Stone A, Harrison W: Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. JAMA. 1997 Sep 24;278(12):983-8.
15. Marjoribanks, J., Brown, J., O'Brien, P. M. S., & Wyatt, K. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews.doi:10.1002/14651858.cd001396.pub3
16. Healy D (1999). The Antidepressant Era. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press. p. 168.
17. "Side effects of antidepressant medications". UpToDate. Wolters Kluwer Health. Retrieved 27 November 2013.
18. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC (November 2000). "Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment". The Journal of Clinical Psychiatry. **61** (11): 863–7.
19. Croft H, Settle E, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA (April 1999). "A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline". Clinical Therapeutics. 21 (4): 643–58.
20. Levenson M, Holland C. "Antidepressants and Suicidality in Adults: Statistical Evaluation. (Presentation at Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee; December 13, 2006)
21. Levenson M, Holland C (17 November 2006). "Statistical Evaluation of Suicidality in Adults Treated with Antidepressants" (PDF). Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). FDA. pp. 75–140.
22. Grover, S., Avasth, A., Kalita, K., Dalal, P. K., Rao, G. P., Chadda, R. K., ... & Singh, P. K. (2013). IPS multicentric study: Antidepressant prescription patterns. Indian journal of psychiatry, 55(1), 41.
23. Yevtushenko, O. O., Oros, M. M., & Reynolds, G. P. (2010). Early response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder is associated with a functional 5-HT1A receptor gene polymorphism. JournalofAffectiveDisorders, 123(1-3), 308–311.doi:10.1016/j.jad.2009.09.007
24. Grasmader, K., Verwohlt, P., Rietschel, M., Dragicevic, A., Maller, M., Hiemke, C., ... Rao, M. (2004). Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. EuropeanJournalofClinicalPharmacology, 60(5).doi:10.1007/s00228-004-0766-8

25. In Rang and Dale's Pharmacology (7th ed., pp. 573-574). (2012) Edinburgh: Elsevier/Churchill Livingstone.

26. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E (December 1997). "Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters". European Journal of Pharmacology. 340 (2–3): 249–58.

27. Hashimoto K (September 2009). "Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship". Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. 9 (3): 197–204.

28. Roth BL, Driscol J. "PDSP K_i Database". Psychoactive Drug Screening Program (PDSP).]

29. Сайт, ссылка: www.drugs.com/ppa/sertraline.html

30. Инструкция по применению лекарственного препарата Золофт®, согласованная с Минздра-вом России 18.07.2008 г., регистрационный номер №: П N013622/01-2002

31. Сайт, ссылка: reference.medscape.com/drug/zoloft-sertraline

32. Murdoch, D; McTavish, D (October 1992). "Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder". Drugs. **44** (4): 604–24.

33. Ronfeld, R. A., Wilner, K. D., &Baris, B. A. (1997). Sertraline. Clinical Pharmacokinetics, 32(Supplement 1), 50–55. doi:10.2165/00003088-199700321-00008

34. Ciraulo, DA; Shader, RI, eds. (2011). Pharmacotherapy of Depression. SpringerLink (2nd ed.). New York, NY: Humana Press.

35. Obach, R. S. (2004). SERTRALINE IS METABOLIZED BY MULTIPLE CYTOCHROME P450 ENZYMES, MONOAMINE OXIDASES, AND GLUCURONYL TRANSFERASES IN HUMAN: AN IN VITRO STUDY. Drug Metabolism and Disposition, 33(2), 262–270. doi:10.1124/dmd.104.002428

36. Madras BK, Fahey MA, Miller GM, De La Garza R, Goulet M, Spealman RD, Meltzer PC, George SR, O'Dowd BF, Bonab AA, Livni E, Fischman AJ (October 2003). "Non-amine-based dopamine transporter (reuptake) inhibitors retain properties of amine-based progenitors". European Journal ofPharmacology. **479**(1–3): 41–51.

37. Сайт, ссылка: www.pharmgkb.org/pathway/PA166181117/overview

38. Wang, J. (2001). Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. Clinical-Pharmacology&Therapeutics, 70(1), 42–47. doi:10.1067/mcp.2001.116513

39. Rudberg, I., Hermann, M., Refsum, H., &Molden, E. (2008). Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. EuropeanJournalofClinicalPharmacology, 64(12), 1181–1188.doi:10.1007/s00228-008-0533-3

40. Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes. British journal of clinical pharmacology. 1999. Xu Z H et al.

41. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. The pharmacogenomics journal. 2014. Brandl E J et al.

42. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. British journal of clinical pharmacology. 2008. Bijl Monique J et al.

43. Dogan, O., Yuksel, N., Ergun, M. A., Yilmaz, A., Ilhan, M. N., Karslioglu, H. E., ... Menevse, A. (2008). Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Sertraline Response in Major Depression Patients. Genetic Testing, 12(2), 225–231.doi:10.1089/gte.2007.0089

44. Durham, L. K., Webb, S., Milos, P., Clary, C., & Seymour, A. (2003). The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. Psychopharmacology, 174(4).doi:10.1007/s00213-003-1562-3

45. Mushtaq, D., Ali, A., Margoob, M. A., Murtaza, I., & Andrade, C. (2012). Association between serotonin transporter gene promoter-region polymorphism and 4- and 12-week treatment response to sertraline in posttraumatic stress disorder. Journal of Affective Disorders, 136(3), 955–962.doi:10.1016/j.jad.2011.08.033

46. Umene-Nakano, W., Yoshimura, R., Ueda, N., Suzuki, A., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., ... Nakamura, J. (2009). Predictive factors for responding to sertraline treatment: views from plasma catecholamine metabolites and serotonin transporter polymorphism. Journal of Psychopharmacology, 24(12), 1764–1771. doi:10.1177/0269881109106899

47. Association of APC and REEP5 gene polymorphisms with major depression disorder and treatment response to antidepressants in a Han Chinese population. General hospital psychiatry. 2012. Yang Zhenxing et al. PMID: 22795047 (opens in new window)DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.05.015

48. Clark, S. L., Adkins, D. E., Aberg, K., Hettema, J. M., McClay, J. L., Souza, R. P., & van den Oord, E. J. C. G. (2011). Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D. Psychological Medicine, 42(06), 1151–1162.doi:10.1017/s003329171100239x

49. De Klerk, O. L., Nolte, I. M., Bet, P. M., Bosker, F. J., Snieder, H., den Boer, J. A., ... Penninx, B. W. (2012). ABCB1 gene variants influence tolerance to selective serotonin reuptake inhibitors in a large sample of Dutch cases with major depressive disorder. The Pharmacogenomics Journal, 13(4), 349–353. doi:10.1038/tpj.2012.16

50. Bahramali, E., Firouzabadi, N., Yavarian, I., Shayesteh, M. R. H., Erfani, N., Shoushtari, A. A., &Asadpour, R. (2016). Influence of ACE gene on differential response to sertraline versus fluoxetine in patients with major depression: a randomized controlled trial. European Journal of Clinical Pharmacology, 72(9), 1059–1064.doi:10.1007/s00228-016-2079-0

7.12. Фармакогенетика тразодона

ТЗД(ТЗД) — антидепрессант из группы производных триазолопиридина (рис. 1), который нашел широкое применение при терапии тревожно-депрессивных состояний, депрессиии бензодиазепиновой зависимости, а также бессонницы. Результаты исследований, проводимых на пациентах с депрессивным расстройством, показали, что ТЗД в терапевтической дозе превосходит плацебо и также эффективен, как амитриптилин, имипрамин и флуоксетин [1,2], но в дозах, которые достигли сопоставимого клинического улучшения, ТЗД вызывает меньше антихолинергических побочных эффектов, чем трициклические антидепрессанты. Он может использоваться в качестве монотерапии или в качестве усиливающего агента в сочетании с другими антидепрессантами для лечения фармакорезистентнойдепресии [3].ТЗД эффективен в отношении широкого спектра симптомов депрессии, таких как снижение интереса к приятным занятиям, чувство грусти и безнадежности, нарушение аппетита, низкий уровень энергии [4]. ТЗД может также использоваться не по назначению в качестве препарата, снижающего выраженность НР при приеме СИОЗС (бессонница, тревожность и сексуальная дисфункция) [5]. Препаратпроявляет седативные свойства во всех возрастных группах, но его пролонгированное седативное действие у пожилых людей, вероятно, связано с возрастным снижением метаболической активности в печени, разницей в региональном распределении или изменением в ЦНС чувствительности к препарату [6].

ТЗД был синтезирован в Италии в 1966 году группой ученых из исследовательской лаборатории Angelini [8]. В отличии от большинства других антидепрессантов, доступных на момент разработки, ТЗД оказывал минимальное влияние на мускариновые холинегрические рецепторы и был первым нетрициклическим антидепрессантом, разрешенным в США в 1981 году [9].Многолетний опыт применения ТЗД показывает, что НР чаще возникают в течение первых 3 месяцев лечения. Наиболее частыми НР при приеме ТЗД в дозах от 75 до 500 мг/деньявляются сонливость (5,6%), усталость (3,1%), желудочно-кишечные расстройства (3%), головокружение (2,6%), сухость во рту (2,5%), бессонница (1,6%), головная боль (1,6%), гипотензия (1,2%), возбуждение (1,1%) и тахикардия (1%) [10]. Антихолинергические и сердечно-сосудистые побочные эффекты заметно ниже у пожилых пациентов, получавших ТЗД, чем у пациентов, получавших амитриптилин, имипрамин или миансерин. ТЗД вызывает ортостатическую гипотензию и аритмии с частотой сопоставимой с таковой при приеме трициклических антидепрессантов [11, 12]. Также ТЗД может вызывать нарушения половой функции: эякуляторное торможение [13], повышенное либидо [14], клиторальный приапизм [15] и женскую аноргазмию[16].

Механизм действия

ТЗД обладает широким рецепторным профилем, ингибирует обратный захват серотонина и блокирует рецепторы гистамина и альфа-1-адренергические рецепторы (рис. 2). Он также оказывает существенное влияние на серотониновые и адренергические рецепторы в пресинаптических нервных окончаниях. Полный спектр механизма действия ТЗД не до конца понятен, что может объяснить его использование «off-label».

Уникальное свойство ТЗД заключаетсяв одновременном ингибировании 5-HT2A и 5-HT2C-рецепторов, что позволяет избежать выраженныхНР: сексуальной дисфункции, бессонницы и тревоги, которые обычно регистрируются при лечении СИОЗС [18].ТЗД снижает уровень нейротрансмиттеров, связанных с возбуждением, таких как серотонин, норадреналин, дофамин, ацетилхолин и гистамин. Использование низких доз ТЗД оказывает седативный эффект на сон благодаря антагонизму 5-HT-2A-рецепторов, H1-рецепторов и альфа-1-адренергических рецепторов. ТЗД помогает уменьшить высвобождение медиаторов воспаления и в целом помогает нормализовать трофическую и метаболическую поддержку во время воспаления нейронов, чтоможет быть связано с развитием депрессивного расстройства [19].

ТЗД имеет активный метаболит, известный как мета-хлорфенилпиперазин (mCPP) [7, 16, 20], который обладает высоким сродством к ряду серотониновых рецепторов, включая 5HT2C> 5HT3> 5HT2A> 5HT1B> 5HT1A> 5HT1D, где он функционирует в основном как агонист [20] в отличие от самогоТЗД, который действует как антагонист рецепторов 5-HT2A и 5-HT2C [21, 22]. Клинический опыт подтвердил улучшение переносимости СИОЗС путем одновременной блокировки 5-HT2A / 5-HT2C-рецепторов, что может объясняет частое назначение низких доз ТЗД

как сопутствующего препарата.В отличии от других антагонистов 5-НТ2А и 5-НТ2С-рецепторов ТЗД способствует инициированию и поддержанию сна, но в дозах, значительно превышающих необходимые для насыщения 5-НТ2А-рецепторов. Примерно 50% 5-НТ2А-рецепторов ГМ блокируется 1мг ТЗД, а 100% 5-НТ2А-рецепторы насыщаются при 10 мг ТЗД, клинически эффективные снотворные дозы ТЗД находятся в диапазоне 25-100 мг. Доза ТЗД, превышающая дозу, вызывающую селективное действие антагониста 5-НТ2А, необходима для снотворного действия ТЗД.Высокие дозыпрепарата вызывают дополнительное действие ингибирования серотонинового транспортера SERT к антагонизму 5-НТ2А – это еще один фармакологический механизм действияТЗД. В настоящее время существуют теоретические основания предполагать, что антагонисты 5-НТ2А и антагонисты 5-НТ2С могут также оказывать антидепрессивное действие [23, 24].

Лекарственные формы

ТЗД доступен в двух формах: таблетки пролонгированного или немедленного действияи выпускается под торговыми названиями Триттико и Азона. Таблетки пролонгированного действия принимаются за 30 минут до или через 2-4 часа после еды. Максимальная суточная доза препарата составляет 450мг для амбулаторных и 600мг для стационарных пациентов. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50-100мг/сут, а для пожилых и ослабленных пациентов — 100мг/сут. На четвертый день приема возможно увеличение дозы до 150мг и дальнейшее повышение дозировки должно производиться на 50 мг/сут каждые 3-4 дня приема до достижения оптимальной дозы [17].

Фармакокинетика и фармакодинамика

ТЗД хорошо всасывается после перорального приема без селективной локализации в тканях. Пиковые концентрации препарата в плазме крови возникают примерно через 1 час после приема, когда ТЗД принимается натощак, или через 2 часа после приема препарата во время приема пищи [25].ТЗД высоко (от 89% до 95%) связан с белками плазмы крови, прежде всего альбумином, и интенсивно метаболизируется в печени системой цитохромаР450, прежде всего CYP3A4 и CYP1A2. Курение приводит к снижению концентрации ТЗД в плазме крови, что может привести к снижению его терапевтического эффекта и к необходимости корректировки дозы препарата у зависимых от никотина.Менее 1% от пероральной дозы выводится с мочой в неизмененном виде, и было обнаружено, что около 70–75% ТЗД, меченного 14С, выводится с мочой в течение 72 ч [26]. Хотя некоторые метаболические пути, участвующие в метаболизме ТЗД, изучены недостаточно, метахлорфенилпиперазин (mCPP) считается одним из его наиболее активных метаболитов [27].

Фармакогенетика

Фармакогенетические аспекты действия ТЗД являются предметом активных исследовании в последние 25 лет. Однако большинство исследованных генетических вариаций оказались незначимы и требуют дальнейшего изучения на больших выборках пациентов. На сегодняшний день выявлены лишь несколько значимых маркеров, которые условно можно выделить в несколько приоритетных направлений.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ТЗД (табл. 1): варианты генов 7-дегидрохолестеринредуктазы (*DHCR7*), изоферментов цитохрома Р450, Р-гликопротеина (*ABCB1*).

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ТЗД (табл. 2): варианты генов цитохрома Р450 (*CYP2D6* и *CYP3A5*), Р-гликопротеина *(ABCB1)*.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ТЗД

ТЗД подвергается интенсивному метаболизму в печени системой цитохрома Р450, 20% дозы ТЗД метаболизируется domCPP путем N-деалкилирования через изоферменты CYP3A (в основном CYP3A4 и CYP3A5), однако результаты исследования ассоциацииносительства вариантов данных генов не установили ассоциаций с фармакокинетическими параметрами ТЗД (табл. 1).

Ген DHCR7 Продукт гена *DHCR7* является мишенью действия ТЗД. Носительство минорного варианта*DHCR7* вызывает накопление 7-дегидрохолестерина, который является высокоокисляемым и токсичным соединением. Недавние исследования показывают, что некоторые препараты, включая арипипразол и ТЗД, повышают уровень 7-дегидрохолестеринау паиентов. DHCR7 +/+ гомозиготы и DHCR7 +/- гетерозиготы по-разному реагируют на лечение ТЗД в средних терапевтических дозах, причем у гетерозигот выше эффективность терапииТЗД, что сопровождается повышением уровня 7-дегидрохолестерина и изменением отношением 7-дегидрохолестерин/холистерин[30].

Ген ABCB1 Носительство вариантов гена *ABCB1* влияет на фармакокинетические параметры многих ЛС. Установлено, чтоносители генотипа Т/ТОНВ С3435Т имеют более низкие концентрации и более высокий клиренс ТЗД[28].

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ТЗД

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
DHCR7	Val338Met c. [1097G> T]; (964–1G> C) (+/-) c. [1295A> G]; [1328G> A] (+/-) c. [730G> A]; [976G> T] (+/-)	7-дегидро-холестерин-редуктаза	У гетерозигот более выраженный терапевтический ответ с повышением уровня 7-дегидрохолестерина и измененным отношением 7-дегидрохолестерина / холистерин	30
CYP3A4	CYP3A4*22	CYP3A4	НосительствоCYP3A4*22 не ассоциировано с измененииемфармакокинетики	
CYP3A5	CYP3A5*3	CYP3A5	Носительство CYP3A5*3 не ассоциировано с измененииемфармакокинетики	
ABCB1	C3435T	Р-гликопротеин	Носительство генотипа Т/Т ассоциировано с более низкими концентрациями и более высоким клиренсом	28
CYP1A2	-2964G> A	CYP1A2	Нетассоциации	31

2) Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ТЗД

Изоферменты цитохрома Р450 CYP2D6, CYP3A и Р-гликопротеин участвуют в фармакокинетике ТЗД и его активного метаболита метахлорфенилпипепразина. Носительство полиморфных вариантов этих геноввлияют на эффективность и безопасностьТЗД (табл.2).

Ген ABCB1Установлено, чтоу носителей генотипа Т/ТОНВ(С3435Т) гена *ABCB1*значимо чаще регистрируетсяудлинение интервалаQTc и головокружение, что может быть обусловлено более высокой концентрацией активного метаболита в ПК. Ранее было описано, что гомозиготы по мажорному типу (С/С) имеют меньше НР при лечении другими антидепрессантами, такими как эсциталопрам или сертралин [28].

Гены CYP Было показано, что носительство полиморфных вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5 — CYP3A4**22 и *CYP3A5**3 не влияет на фармакокинетику ТЗД [28]. Также не было установлено ассоциации между фенотипами CYP2D6, уровнями ТЗД и метахлорфенилпипепразина [29]. Выявлена связь между носительством аллелей «быстрого метаболизма» гена *CYP2D6* и частотой возникновения головокружения у пациентов, принимающих ТЗД. У носителей аллелей*CYP2D6**6, *7и *9 частота головокружений при приеме препарата была выше, чем у носителей альтернативных аллелей. Также было установлено, что у носителей генотипа*CYP3A5* *3/*3 при приеме ТЗД чаще регистрируется парастезия, чем у носителей альтернативных аллелей [28].

Таблица 2
Фармакогенетические аспекты безопасности терапии ТЗД

Ген	Вариант	Продукт	Влияние	Источник
ABCB1	C3435T	Р-гликопротеин	Носительство генотипа ТТассоциировано с высоким риском возникновения НР: удлинения интервалаQT и головокружения	28
CYP2D6	CYP2D6*6, *7 и *9	CYP2D6	НосительствоCYP2D6*6, *7 и *9 ассоциировано с высоким риском развития головокружения	
CYP3A5	CYP3A5 *3/*3	CYP3A5	У носителей CYP3A5 *3/*3 регистрировалась парастезия	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Altamura A.C., Mauri M.C., Rudas N., Carpiniello B., Montanini R., Perini M. et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial // Clinical Neuropharmacology 1989; 12 Suppl. 1: S25-S33, S34-7. PMID 2663151.

2. Falk W.E., Rosenbaum J.F., Otto M.W., Zusky P.M., Weilburg J.B., Nixon R.A. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients //Topics in Geriatrics, 1989; 2(4), 208–214. doi:10.1177/089198878900200407.

3. Harter M., Klesse C., Bermejo I., Schneider F., Berger M. Unipolar depression: diagnostic and therapeutic

recommendations from the current S3/national clinical practice guideline //DtschArztebl Int. 2010;107(40):700–708. PMID 21031129.

4. Bossini L., Casolaro I., Koukouna D., Cecchini F., Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012;13(12):1707–1717. doi:10.1517/14656566.2012.699523.

5. Stahl S.M. (2008) Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications (Ed. 3). // New York N.Y.: Cambridge University Press. ISBN 9781107025981.

6. Bayer A.J., Pathy M.S., Ankier S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of trazodone in the elderly //British Journal of Clinical Pharmacology. 1983; 16(4), 371–376. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02180.x.

7. Chea B., Giorgi M. (2017). Trazodone: A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats. American Journal of Animal and Veterinary Sciences, 12(4), 188–194.

8. Boschmans S.A., Perkin M.F., Terblanche S.E. Antidepressant drugs: imipramine, mianserin and trazodone // Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology. 1987; 86(2), 225–232.doi:10.1016/0742-8413(87)90073-9.

9. Eisen, Michael S.; Taylor, Duncan B.; Riblet, Leslie A. (2012). “Atypical Psychotropic Agents”. In Williams, Michael; Malick, Jeffrey B. (eds.). Drug Discovery and Development. Springer Science & Business Media. p. 388.

10. Pohlmeier H, De Gregorio, Sieroslawski H. Clinical data on trazodone: a review of the literature. In Gershon, Rickels and Silvestrini (Eds) Trazodone - a new broad spectrum antidepressant. Proceedings of the II th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum July 9-14, 1978, pp. 8-26 ExcerptaMedica, Amsterdam, 1980

11. Janowsky D., Curtis G., Zisook S., Kuhn K., Resovsky K., Winter M.L. Ventricular arrhythmias possibly aggravated by trazodone // American Journal of Psychiatry. 1983; 140(6): 796-797. doi:10.1176/ajp.140.6.796.

12. Lippmann S., Bedford P., Manshadi M., Mather S. Trazodone cardiotoxicity. Correspondence // American Journal of Psychiatry. 1983; 140(10): 1383a-1383. doi:10.1176/ajp.140.10.1383a.

13. Jones S.D. Ejaculatory inhibition with trazodone // Journal of Clinical Psychopharmacology. 1984; 4(5): 279-281. PMID 6490963.

14. Gartrell N. Increased libido in women receiving trazodone // American Journal of Psychiatry. 1986; 143(6): 781-782. doi:10.1176/ajp.143.6.781.

15. Pescatori E.S., Engelman J.C., Davis G., Goldstein I. Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use // Journal of Urology. 1993; 149(6): 1557-1559. doi:10.1016/s0022-5347(17)36450-9.

16. Jani N.N., Wise T.N., Kass E., Sessler A. Trazodone and anorgasmia // American Journal of Psychiatry. 1988; 145(7): 896, 1988. doi:10.1176/ajp.145.7.896b.

17. Haria M., Fitton A., McTavish D. Trazodone // Drugs & Aging. 1994; 4(4), 331–355.doi:10.2165/00002512-199404040-00006.

18. Smales E.T., Edwards B.A., Deyoung P.N., McSharry D.G., Wellman A., Velasquez A., et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold // Annals of the American Thoracic Society. 2015; 12(5), 758-764.doi:10.1513/annalsats.201408-399oc.

19. Shin J.J., Saadabadi A. «Trazodone» StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2019. PMID: 29262060.

20. Schoeffter P., Hoyer D. Interaction of arylpiperazines with 5HT1A, 5HT1B, 5HT1C and 5HT1D receptors: do discriminatory 5HT1B receptor ligands exist //Naunyn-Schmiedeberg’s Archives Pharmacology. 1989; 339(6). doi:10.1007/bf00168661.

21. Cusack B., Nelson A., Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors:focus on newer generation compounds // Psychopharmacology. 1994; 114(4):559-565. doi:10.1007/bf02244985.

22. Knight A.R., Misra A., Quirk K.,Benwell, K., Revell, D., Kennett, G. et al. Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors // NaunynSchmiedeberg’s Archives Pharmacology. 2004; 370(2). doi:10.1007/s00210-004-0951-4.

23. Pazzagli M., Gionvannini M.G., Pepeu G. Trazodone increases extracellular serotonin levels in the frontal cortex of rats // European Journal of Pharmacology. 1999; 383(3), 249-257. doi:10.1016/s0014-2999(99)00644-5.

24. Stahl S.M. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug // CNS Spectrums. 2009; 14(10), 536-546.doi:10.1017/s1092852900024020.

25. Kale P., Agrawal Y.K. Pharmacokinetics of single oral dose trazodone:a randomized, two-period, cross-over trial in healthy, adult, human volunteers under fed condition // Frontiers in Pharmacology. 2015;6. doi:10.3389/fphar.2015.00224.

26. Jauch R., Kopitar Z., Prox A., Zimmer A. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man (author’s transl) //Arzneimittelforschung. 1976;26(11):2084–2089. PMID 1037253.

27. Rotzinger S., Fang J., Baker G.B. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources //Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals. 1998;26(6):572–575. PMID 9616194.

28. Saiz-Rodríguez M., Belmonte C., Derqui-Fernández N., Cabaleiro T., Román, M., Ochoa, D. et al. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety // Pharmacogenomics. 2017; 18(16), 1491–1502.doi:10.2217/pgs-2017-0116.

29. Mihara K., Otani K., Suzuki A., Yasui N., Nakano H., Meng X. et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine // Psychopharmacology. 1997; 133(1), 95–98. doi:10.1007/s002130050376.

30. Korade Z., Genaro-Mattos T.C., Tallman K.A., Liu W., Garbett K.A., Koczok K. et al. Vulnerability ofDHCR7+/– mutation carriers to aripiprazole and trazodone exposure //Journal of Lipid Research. 2017; 58(11), 2139–2146. doi:10.1194/jlr.m079475.

31. Zhou, S.-F., Liu, J.-P., &Chowbay, B. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. Drug Metabolism Reviews, 41(2), 89–295. doi:10.1080/03602530902843483.

7.13. Фармакогенетика флувоксамина

Флувоксамин (ФКА) представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), показанием для применения которого является депрессивное расстройство [1], обсессивно-компульсивное расстройство [2] и социальное тревожное расстройство[3].

ФКА был разработан Kali-DupharLaboratories (США) в качестве антидепрессанта и в 1983 году впервые поступил в продажу в Германии под торговым наименованием «Solvay» и «Floxyfral» в Швейцарии [4]. В 1994 году FDA одобрило использование ФКА под торговым наименованием «Luvox» для лечения ОКР, а в 1997 году и для лечения ОКР у детей. В Японии ФКА был первым СИОЗС, одобренным для лечения депрессии (1999) и социального тревожного расстройства (2005) [5]. В 2007 году FDA была представлена информация о повышенном риске суицида у молодых людей(18–24 года), принимающих ФКА [6].

ФКА структурно отличается от ТЦА, гетероциклических соединений и других СИОЗС и является единственным моноциклическим СИОЗС [7].

Как один из представителей СИОЗС, ФКА избирательно и сильно ингибирует нейрональный захват серотонина (5-НТ, 5-гидрокситриптамина), при этом не оказывает влияние на захват нейронами норадриналина, не обладает аффинностью к различным нейротрансмиттерам в головном мозге (ГМ) и, в отличие от ТЦА, не вызывает седативное, антихолинергическое [8] и действие на сердечно-сосудистую систему [9]. С другой стороны, ФКА потенцирует фармакологические эффекты серотонина и его предшественника, 5-гидрокситриптофана. Функциональным следствием ингибирования нейронального захвата серотонина является изменение фазы быстрого сна, влияние на пищевое и сексуальное поведение, циркадные циклы [10, 11]. Установлено, что ФКА в дозе 200 мг/день уменьшает время и количество периодов быстрого сна, что приводит к небольшому сокращению времени, необходимого для засыпания [12]. ФКА также вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, включая тошноту, рвоту, боль в животе и диарею [13]. В целом, ФКА, как и другие препараты СИОЗС, переносится лучше, чем ТЦА, однако 29–46% пациентов с депрессией относятся к нонреспондерам, что может привести к длительным задержкам ремиссии и прекращению лечения [14]. Для ФКА характерны дозозависимые НР, что делает необходимым оценку метаболического профиля пациента.

Механизм действия

ФКА *invitro* ингибирует обратный захват серотонина (5-НТ) синаптосомой ГМ [15, 16]. Блокирование захвата 5-НТ приводит к увеличению доступности серотонина в синапсе и усилению действия на синапсы серотонина как пресинаптически, так и постсинаптически [17]. Введение ингибиторов обратного захвата серотонина приводит, вероятно, посредством механизма отрицательной обратной связи и стимуляции ауторецепторов, к снижению скорости обмена серотонина, измеряемой снижением уровня его основного метаболита, 5-HIAA [18]. ФКА *invivo* выступает в качестве непрямого агониста ауторецепторов 5-HT_{1A} и увеличивает внеклеточный серотонин вследствие ингибирования обратного захвата серотонина. Кроме того, пресинаптические ауторецепторы 5-HT_{1B} на нервных окончаниях также активируются временно повышенной концентрацией серотонина и реагируют путем уменьшения высвобождения нейротрансмиттера [19].Со временем повышенная доступность серотонина в синаптической щели и на рецепторах может привести к десенсибилизации пресинаптических рецепторов серотонина или соматодендритных рецепторов, что в свою очередь способствует увеличению высвобождения серотонина и может быть преобразовано в терапевтический антидепрессантный эффект [10].

ФКА является слабым ингибитором захвата норадреналина и дофамина [16], практически не имеет сродства к серотонергическим [20], норадренергическим, дофаминергическим и гистаминергическим рецепторам [21], не ингибирует активность моноаминоксидазы в ГМ крыс [16], но проявляет более выраженный адренолитический эффект [22].Основной метаболит ФКА, флувоксаминовая кислота [23], также обладает слабым антидепрессантным действием [24].

Механизм, с помощью которого ФКА влияет на скорость синтеза серотонина после однократного применения, окончательно не установлен. Исследования показали, что ФКА влияет на уровни внеклеточного серотонина неравномерно, с большим увеличением концентрации в области тела нейрона, и в меньшей степени в нервных окончаниях [25].Также ФКА оказыва-

ет противоположный эффект в разных отделах мозга, увеличивая синтез серотонина в гиппокампе, таламусе, substantianigra и одновременно снижая синтез в ядрах шва продолговатого мозга [26]. Также установлено, что системное введение ФКА вызывает умеренное повышение уровня внеклеточного дофамина в префронтальной коре [27], но не влияет на уровни дофамина в таламусе крыс [28].

Предполагают, что ФКА влияет на активность триптофангидроксилазы, ограничивая биосинтез серотонина ферментом [29]. Вместе с тем имеются противоречивые данные. Результаты Muck-Seler соответствуют снижению скорости синтеза серотонина, наблюдаемой в ядрах шва после однократного введения ФКА [30].Напротив, по данным другого исследования, ФКА не изменяет уровни мРНК, кодирующей белки серотонинергической системы, включая триптофангидроксилазу [31]. Отсутствие изменения скорости синтеза серотонина в лобной коре, полосатом теле после лечения ФКА можно объяснить взаимодействием между серотонинергической и дофаминергической системами. Серотонин увеличивает концентрации внеклеточного дофамина в ядрах продолговатого мозга [32]. С другой стороны, дофаминергические нейроны имеют рецепторы 5-НТ, которые позволяют регулировать высвобождение дофамина в среднем мозге, стриатуме [33].

Седативный и анксиолитический эффект ФКА может быть обусловлен не только слабым сродством к гистаминовым рецепторам, но более, вероятно, высоким сродством молекулы к рецептору сигма-1 (s1R) [34]. В отличие от других СИОЗС, ФКА является сильным агонистом сигма-1 рецепторов [35]. Однако, значение рецепторов сигма-1 для антидепрессивного эффекта ФКА до сих пор неясно, так как в физиологических условиях вызванное ФКА повышение внеклеточного уровня 5-НТ, дофамина и норадреналина в префронтальной коре не зависит от рецепторов сигма-1 [36]. Возможно, механизм действия обусловлен способностьюсигма-1 рецепторов модулировать поступление Ca^{2+} внутрь клетки [37].Как известно, высвобождение определенных нейротрансмиттеров зависит от концентрации кальция в цитоплазме нейронов, и ФКА через рецептор сигма-1 может регулировать высвобождение нейротрансмиттеров [38].

Было показано, что ФКА стимулирует секрецию пролактина у крыс и значительно усиливает эффект высвобождения пролактина из 5-гидрокситриптофана [39]. У людей ФКА не вызывает повышения секреции пролактина и уровней в плазме. Тем не менее, он значительно усиливает влияние стимуляции триптофана на высвобождение пролактина [40].ФКА вызывает снижение потребления пищи у крыс [41]. Дозы, при которых потеря веса наблюдается у людей, как правило, выше, чем минимальная доза, при которой проявляется антидепрессивный эффект [42].

Фармакокинетика

Средний период полувыведения ФКА из ПК составляет 15 часов. Пероральное введение одной дозы приводит к максимальным уровням в плазме через 2-8 часов, в зависимости от состава препарата (4–12 ч таблетки с энтеросолюбильным покрытием; 2–8 ч капсулы или таблетки с пленочным покрытием) [43]. Многократное введение уменьшает клиренс препарата и увеличивает период полувыведения до 17-22 часов. Более длительный период полувыведения при повторных дозировках способствует назначению ФКА один раз в день [44]. Устойчивые уровни ФКА достигаются в течение 10 дней [45]. ФКА увеличивает концентрацию оральных контрацептивов, и в исследовании на животных установлено, что эстрадиол и прогестерон могут ингибировать способность ФКА замедлять клиренс серотонина в ЦНС [46]. Концентрации ФКА в сыворотке сильно варьируют между пациентами в зависимости от различной активности изоферментов CYP450 [47]. Клиренс ФКА значительно ниже [48], а концентрации ФКА в ПК выше у ММпо CYP2D6 европейской популяции [49]. Объем распределения у человека составляет 25 л/кг, что свидетельствует о широком распределении в тканях, не зависит от возраста [50, 51].

Фармакокинетические исследования показали, что ФКА практически полностью всасывается из ЖКТ, на степень абсорбции не влияет прием пищи [43, 44]. Как следствие эффекта первого прохождения через печень биодоступность ФКА составляет 53% [52],а связывание с белками плазмы – около 77% [53]. Курение значительно влияет на биодоступность ФКА [54]. Биодоступность ФКА также изменяется вследствие нарушения функции печени, поэтому у пациентов с заболеваниями печени может потребоваться корректировка дозы [50, 55]. Кроме того, биодоступность выше у мужчин, чем у женщин [47].

ФКА полностью метаболизируется в печени ферментом CYP2D6 с образованием 11 метаболитов. Основной механизм происходит путем окислительного деметилирования, дезаминирование представляет собой второстепенный путь [56]. ФКА ингибирует CYP1A2 (мощный ингибитор) и CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 (умеренный ингибитор) и оказывает минимальное ингибирующее действие на CYP2D6 [57]. Два основных метаболита ФКА не обладают значительной фар-

макологической активностью по сравнению с исходным соединением, хотя один из основных метаболитов (производное карбоновой кислоты) демонстрирует некоторое ингибирование поглощения серотонина [8]. Метаболизм ФКА не меняет селективность и длительность действия препарата, следовательно, клинические эффекты ФКА, более предсказуемы.ФКА выводится почками, после однократного перорального приема практически вся доза (94%) выводится из организма в течение 48 часов [56]. Экскреция ФКА с грудным молоком минимальна [58].

Лекарственные формы

ФКА представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, который обладает местным раздражающим свойством, и по этой причине его не рекомендуют использовать парентерально [12]. ФКА выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 50, 100 мг [59].

Торговые наименования: Флувоксамин, Рокона® (Россия), Феварин®, Фаверин, (Нидерланды), Лувокс (Бельгия), Авоксин, Фавоксил.

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска маркеров.

1) Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА(табл. 1): полиморфные варианты генов фермента системы цитохрома Р450 (*CYP2D6*) и Р-гликопротеина (*ABCB1*);

2) Фармакогенитические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА(табл. 2): полиморфные варианты генов изоформ рецептора серотонина (*HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B*), транспортёра серотонина (*SLC6A4*), катехол-о-метил трансферазы (*COMT*), белок-MDGA2 из суперсемейства иммуноглобулинов (*MDGA2*) и фактор роста фибробластов-2 (*FGF2*).

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА

Ген *CYP2D6* Учитывая, что ФКА метаболизируется изоферментом цитохромаР450 2D6 (CYP2D6), генетические варианты *CYP2D6* являются одним из факторов, определяющих межиндивидуальные различия в метаболизме и реакции на антидепрессанты [62]. Ген *CYP2D6* является высоко полиморфным с более чем 130 вариантами аллелей [67]. Некоторые из этих вариантов кодируют неактивный белок (например, **3*, **4*, **5*, **6*). Субъекты с 2-мя нефункциональными аллелями классифицируются как «медленные метаболизаторы» (ММ), тогда как носители 1-го или 2-х функциональных аллелей (**1*, **2)* классифицируются как «распространённые или быстрые метаболизаторы» (БМ). Приблизительно 5-10% европейского населения являются БМ [68]. Субъекты с 1-ой нефункциональной и 1-ой функциональной аллелью также могут рассма-

Таблица 1

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА

Ген	Продукт	Варианты	Влияние	Источник
CYP2D6	Фермент CYP2D6	CYP2D6 *1/*1, *1/*5, *1/*10, *5/*10, *10/*10	Носительство генотипа CYP2D6 *1/*1 по сравнению с *1/*5, *1/*10, *5/*10, *10/*10 ассоциировано: 1) снижением концентрации в ПК, 2) снижением риска развития желудочно-кишечных НР по сравнению, 3) снижением AUC, C_{max} и времени полувыведения[1]	60, 61, 62
		CYP2D6 *4 rs3892097 1846G>A	Носителям генотипа GG (CYP2D6*1/*1) может потребоваться более высокая доза по сравнению с носителями генотипа AA (CYP2D6 *4/*4).	63
ABCB1	Р-гликопротеин	rs2032583	Носители генотипа TT реже испытывать НПР по сравнению с носителями TC или CC [1]	64, 65, 66
		rs2235040	Носительство генотипа CC ассоциировано с меньшим рискомразвития НПР по сравнению с носительством генотипа TT	
		rs2235015	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством GG	
		rs1128503 (1236T>C) rs1045642 (3435C>T) rs2032582 (2677G>T/A)	Нет ассоциациис риском возникновения НР	

[1] Найдены противоречивые результаты.

триваться как «промежуточные метаболизаторы» (ПМ), хотя этот термин также относится к случаям 1-ой нефункциональной аллели и 1-ой аллели пониженной активности или 2-мя аллелями пониженной активности (например, **10*, **41*). Клиническое влияние фенотипа ПМ неясно, вероятно, эффект зависит от используемого препарата. «Сверхбыстрые метаболизаторы» (СБМ) имеют более 2-х функциональных копий гена *CYP2D6* и обладают чрезвычайно высокой ферментативной активностью [63].

Тем не менее, BrandlE.J. и соавт. не обнаружили связь генотипа *CYP2D6* с ответом на лечение ФКА у пациентов с ОКР, ответ у БМ (*1/*1, *1/*10, *1/*17, *1/*3, *1/*4, *1/*41, *1/*5) достоверно не отличался по сравнению с ПМ (*3/*41, *4/*10,*10/*10, *10/*41) и РМ (*3/*4, *4/*4) [69]. Фенотип ММCYP2D6 вызван делецией в гене*CYP2D6*. У ММ субстраты CYP2D6 метаболизируются медленнее и имеют более высокие концентрации в ПК антидепрессантов, чем ММ, следовательно, с большей вероятностью страдают от дозозависимых НР лекарств. Тяжелые НР требуют снижения дозы или прекращения терапии антидепрессантами [70].

СБМ демонстрируют повышенную скорость метаболизма ЛС и требует более высокой дозы, чем рекомендовано для достижения терапевтической концентрации в ПК [71]. В шведской популяции носительство дупликации гена *CYP2D6* связана со снижением эффективности и *CYP2D6 *1xN; *2xN* ассоциировано со слабым ответом на СИОЗС [62].

Известно, что полиморфные варианты генов *CYP2D6* имеют этнические различия, например, аллель *CYP2D6*10*, вызывающий снижение активности фермента, имеет более высокую частоту в азиатской популяции (51%) [72], чем в белой популяции (2,8%) [73]. Эти этнические различия в генетических вариантах могут приводить к несоответствию между результатами исследований. Сообщается, что аллель *CYP2D6*10* связан с фармакокинетикой субстратов у азиатов [74, 75]. Вместе с тем, OharaKoichi не обнаружил существенного влияния *CYP2D6 *10* на соотношение концентрации ФКА в ПК и дозы (C/D) [76].

*CYP2D6*4* является наиболее распространенным вариантом у20% европейской популяции и наиболее частой нефункциональной аллелью в фенотипе ММ, более 75% ММ являются носителями этого варианта [77]. Тем не менее фактическое влияние вариантов *CYP2D6* на НР и клинические исходы остается неясным. Так, MoniqueJ. отмечает повышенный риск прекращения терапии у ММ по сравнению с БМ, но различие не является статистически значимым. Также в своем исследовании он зарегистрировал снижение дозы у ММ по сравнению с БМ при третьем назначении, но не существенной для следующих назначений [63].

Изучен дозозависимый эффект носительства генетических вариаций*CYP2D6* на концентрацию ФКП в ПК пациентов. Значительное влияние носительства генетических вариаций*CYP2D6* на метаболизм ФКА наблюдается при приеме 50 мг/сут ФКА [78] и достоверно не различается при приеме 25–150 мг/сут [79].Установлено, что концентрация ФКА в ПК выше у носителей *CYP2D6* с одним *(*1/*5, *1/*10)* или двумя нефункциональными аллелями *(*5/*10, *10/10)*, чем у *CYP2D6 *1/*1* [60]. Также при однократном пероральном приеме дозы 50 мг ФКА у ММ наблюдается более высокая концентрация препарата по сравнению с СБМ [48]. Возможной причиной, позволяющей объяснить дозозависимое влияние носительства генетической вариации*CYP2D6* на метаболизм ФКА, является нелинейная кинетика насыщения CYP2D6, т.е. с увеличением дозы и насыщением метаболического пути CYP2D6, уменьшается влияние носительства генотипа *CYP2D6* на метаболизм ФКА [80].

Сообщается о совместном влиянии курения и носительства генетических вариаций*CYP2D6* на концентрацию ФКА в плазме с учетом различных суточных доз. У зависимых от никотина в японской популяции с фенотипом CYP2D6 *1/*1, *1/*5, *1/*10 концентрация ФКА в плазме значительно ниже, чем у некурящих, но только при более низких дозах ФКА (50 мг/сут) [80],что согласуются с результатами другого исследования [79].

Установлено, что увеличение частоты НР - тошноты связано с более высокими концентрациями ФКА в ПК [13], которые в свою очередь зависят от носительства полиморфного варианта гена*CYP2D6*. Показано, что ММ по CYP2D6 имеют значительно более высокий риск развития НР со стороны ЖКТ, чем СБМ [61].Однако, получили противоположные результаты: уровень ФКА в ПК не ассоциирован с риском возникновения тошноты иносительство генетических вариаций-*CYP2D6* не ассоциировано с возникновением НР со стороны ЖКТ, вызванных ФКА [24].Также результаты других исследований не подтвердилиассоциацию между сывороточной концентрацией ФКА, статусом метоболизатора по CYP2D6 и возникновением НР [81, 69].

Ген *ABCB1*, ранее обозначаемый как *MDR1* (ген множественной лекарственной устойчивости 1), кодирует Р-гликопротеин, АТФ-зависимый белок-транспортер, относящийся к суперсемейству ABCB-транспортера, и оказывает влияние на доставку антидепрессантов в ГМ [82]. Исследования на животных показали, что про-

никновение некоторых антидепрессантов, в том числе ФКА, зависит от функциональной активности Р-гликопротеина в ГЭБ и изменение его экспрессии может усиливать проявления НРЛС ивлиять на выраженность терапевтического ответа [83, 84].

Два интронных полиморфных вариантов *ABCB1* (rs2235040 и rs2032583) можно рассматривать как значимые предикторы НР при применении ФКА, в частности, эти варианты ассоциированы с серотонинергическими эффектами (развитием бессонницы). Установлено, что у носителей аллели С (rs2032583) или аллели Т (rs2235015) более выражены центральные НР, если уровни в плазме превышают рекомендуемые диапазоны [85]. Установлено, что носительство аллели С (rs2032583) ассоциировано с лучшим ответом на лечение [64]. Носительство аллели СОНВ гена *ABCB1* (rs2032583) и аллели Т (rs2235015) ассоциировано с высокой эффективностью терапией и большей длительностью ремиссий, у гомозигот ТТ (rs2032583)эффективность терапии ниже [86]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, продемонстрировавших, что носители функционального варианта *ABCB1* нуждаются в более высоких дозах ЛС для достижения терапевтического эффекта [87].Вместе с тем, установлено, что носительство генетических вариаций *ABCB1* (rs2032583) и (rs2235015) и не влияет на исход лечения [88]. Исследование BreitensteinS. и соавт. не выявило взаимосвязи между носительством генетических вариаций *ABCB1* с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии [85], хотя в более раннем исследовании ими была выявлена корреляция между увеличением дозы препарата и сокращения продолжительности пребывания в стационаре у пациентов, не имевших минорные аллели rs2032583 и rs2235015 [89].

Результаты исследований ассоциаций носительства ОНВ*ABCB1* rs1128503 (1236T>C), rs2032582 (2677G>T/A) и rs1045642 (3435C>T) с клиническими фенотипами в значительной степени противоречивы. Установлено, что носительство гаплотипа 1236C-2677G-3435C ассоциировано с изменением активности Р-гликопротеина, но достоверной связи с развитием НР не выявлено [64, 65, 66].

2. **Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА**

Ген *5-HT1A* ***(HTR1A)*** не содержит интронов и кодирует рецептор, ассоциированный с G-белком, который действует, главным образом, посредством ингибирования аденилатциклазы. Обнаружено, что носительство ОНВ rs6295 (C>G) в промоторной области гена ассоциировано с изменением экспрессии и функции *HTR1A*

Таблица 2

Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКА

Ген	Продукт	Вариант	Результат	Источник
HTR1A	Рецептор 5-HT_{1A}	rs1364043	Носительство генотипаGGассоциировано с низкой эффективностью терапии[3]	90
		rs10042486	Носительство генотипа CC с высокой эффективностью терапии[1]	91
		rs6295 (-1019C>G)	Носительство генотипаGGc высокой эффективностью терапии[1,2]	92
HTR2A	Рецептор 5-HT_{2A}	rs6311 -A1438G	Носительство генотипаGGассоциировано с высоким риском возникновения НР со стороны ЖКТ[1]	61, 93
			Носительство генотипаGGассоциировано с высокой эффективностью терапии[2]	
HTR3A	Рецептор 5-HT_{3A}	Pro16Ser C195T	Нет ассоциации с риском возникновения НР	94
HTR3B	Рецептор 5-HT_{3B}	Tyr129Ser		
SLC6A4	Транспортёр-серотонина	5-HTTLPR L/S формы аллеля	Носительство генотипаLLассоциировано с высокой эффективностью терапии[2]	95, 96
COMT	COMT	rs4680	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии[3]	97
MDGA2	Белок-MDGA2	rs1160351	Носительство генотипаTTассоциировано с высоким рискомразвития сексуальных дисфункций	98
FGF2	факторроста фибробластов-2	rs1449683	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	99

[1]По сравнению с гомо- и гетерозиготным генотипом по альтернативной аллели

[2]Найдены противоречивые результаты

[3]По сравнению с гомозиготным генотипом по альтернативной аллели

путем модуляции скорости его транскрипции [100, 101]. Носительство аллели G rs6295 ассоциировано со снижением серотонинергической нейротрансмиссии [102]. Носительство аллелиG гена*HTR1A*(rs6295) в различных этнических группах имеет разную распространённость: присутствует примерно у 50% европейцев и только у 21% азиатов [103, 104] и связан с лучшим ответом на лечение [91]. Это согласуется с предыдущими исследованиями в азиатской популяции, продемонстрировавшим лучший ответ у носителей генотипа GG по сравнению с носителями аллели C [105, 106]. Другое исследование выявило, что носители генотипа GGимели низкую эффективность терапии и более высокий риск развития рецидива [107]. Результатам метаанализа не подтвердили ассоциацию между носительством генетических вариаций *HTR1A*с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии [108]. Также не найдена ассоциация носительстваОНВ (-1019C>G) с суицидальным поведением [109].

Носительство ОНВ в области промотора *HTR1A*(rs1364043) ассоциировано с измененной экспрессией и функцией *HTR1A*[110]. Установлено, что носительство аллелиG коррелирует со снижением серотонинергической нейротрансмиссии [102], а гомозиготы TT имеют лучшую реакцию на лечение ФКА [90]. Сообщается о неравновесном сцеплении rs6295C>G с другими вариантами *HTR1A*, в частности с rs10042486 (T>C), rs1364043 (G>T). Носительство гомозиготной комбинации минорных аллелей rs10042486C – rs6295G – rs1364043T в гене *HTR1A* связана с лучшим ответом[91, 104].

Ген *HTR2A* Носительство SNV *HTR2A* -1438 A>G ассоциировано с активностью промотора и способностью оказывать функциональное влияние на экспрессию рецептора 5-HT_{2A} в головном мозге. Установлено, что носительство аллели A в -1438A>G ассоциированос увеличением активности промотора по сравнению с носительством аллели G [111], однако не удалосьвыявить различия в экспрессии мРНК [112].Зарегистрирована ассоциация носительстваОНВ*HTR2A* -1438 A>G с выраженностью клинического ответа и НР у пациентов с депрессией, получавших ФКА. Носители генотипа GG показали лучший ответ на лечение ФКА по сравнению с носителями аллели A [93]. Обнаружено, что вариант *HTR2A* -1438 A>G находится в почти полном неравновесном сцеплении с 102 T>C и связан с ответом на СИЗОС [113], хотя другие исследования дали противоречивые результаты [114].Кроме того, поскольку периферические рецепторы 5-HT_{2A} связаны с моторикой кишечника и тонусом гладких мышц сосудов [115], носительство полиморфных вариантов *HTR2A* может влиять на выраженность НР со стороны ЖКТ, вызванные СИОЗС. Выявлено, что гомозиготы GG *HTR2A*-1438A>G имеют более выраженные НР со стороны ЖКТ при приеме ФКА по сравнению с гомозиготами AA. Принимая во внимание данный факт, носителям GG рекомендуется назначать более низкие дозы ФКА [61]. Вместе с тем, в другом исследовании получены противоположные результаты: носительство ОНВ -1438 A>G гена *HTR2A* не оказывало значительного влияния на частоту развития тошноты [116].Фармакодинамический генетический фактор – вариант -1438A>G гена *HTR2A* и фармакокинетический генетический фактор полиморфные варианты гена *CYP2D6*, оказывают синергетическое действие на прогнозирование желудочно-кишечных НР, вызванных ФКА у японских пациентов с депрессией. У ММ*CYP2D6 (*10/*10, *1/*5, *5/*10)* в сочетании с носительством генотипа *GG* или *GAHTR2A*(-1438A>G) выраженность НПР со стороны ЖКТ выше. Принимая во внимание эти результаты, возможна индивидуализация фармакотерапия ФКА на основе генетических факторов [61].

Гены HTR3A, HTR3B Центральные и периферические 5-HT_3 рецепторы, по-видимому, также играют роль в регулируемых серотонином физиологических процессах, включая вазомоторные рефлексы, боль и тошноту. Предполагается, что носительство ОНВ178 C>T в 5-нетранслируемой области гена *5-HT3A(HTR3A)* связано с риском развития биполярного аффективного расстройства. Обнаруженаассоциацияносительства аллелиT178C>T*HTR3A* с биполярного аффективного расстройства, что указывает на то, что данный вариант может быть связан с клиническим ответом на антидепрессанты [117]. Установлено, что пациенты, гомозиготные по варианту -1002AA del*HTR3B*, чаще испытывают вызванную химиотерапией рвоту и тошноту [94].Носительство вариантов генов *HTR3A* (Pro16Ser) и *HTR3B* (Tyr129Ser) не имеет существенного влияния на возникновение желудочно-кишечных НР, вызванных ФКА, что согласуется с результатами других исследований [94].

Ген *SLC6A4*Функциональный вариант делеции/вставки длиной 44 п.н. в промоторной области гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) *invitro* приводит к различным скоростям транскрипции белка 5-HTT [96]. Имеются данные о связи носительства короткого аллелS 5-HTTLPR с плохой реакцией на ФКА независимо от тяжести депрессивной симптоматики [95]. Этот результат неоднократно подтверждался [118, 119], за исключением противоречивых результатов, полученных при обследовании восточных популяций [120, 121]. Напротив, носительство варианта L5-HTTLPR связано с более благоприятным и более

быстрым антидепрессивным эффектом на ФКА у европейцев. Установлено, что вариант L более чем в два раза транскрипционно активнее S варианта и наблюдается различие в синтезе мРНК 5-HTT, экспрессии 5-HTT и клеточном захвате 5-HT [96, 122]. Соответственно, более низкая транскрипционная эффективность, связанная с аллелью S 5-HTTLPR, может привести к дисфункции 5-HTT, что, в свою очередь, приведет к увеличению 5-HT и десенсибилизации 5-HT1A рецепторов. Это согласуется с экспериментами на животных: нокаутные крысы SERT имеют пониженную плотность 5-HT_{1A} [109, 123].Носительство аллельных вариантов 5-HTTLPR может влиять на выраженность ответа на терапию ФКА у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством [124]. Однако это не подтвердилось рядом других исследований [125, 126], предполагается, что носительство генотипов 5-HTTLPR непосредственно не влияют эффективность терапии ФКА и скорее действуют как модифицирующий фактор [126]. Также не установлена ассоциация носительствавариант гена транспортера серотонина и частотой возникновения тошноты, вызванной приемом ФКА [127].

Ген*FGF2*-ген основного фактора роста фибробластов, кодирует нейротрофический фактор FGF2. *FGF2* экспрессируется в мозге взрослого человека и оказывает нейропротекторный эффект на неокортекс, гиппокамп, мозжечок, спинной мозг, а также способствует нейрогенезу [90, 128].Снижение экспрессии *FGF2* описано в головном мозге пациентов, страдающих депрессией [129], и введение СИОЗС влияет на его экспрессию [130].ОНВ*FGF2*rs1449683 (C/T) является функциональным вариантом, носительство аллели T способствует лучшему ответу на лечение ФКА [90].

Ген *COMT* кодирует катехол-О-метилтрансферазу (COMT), которая инактивирует норадреналин и дофамин путем метилирования. Вариант *COMT* Val(108/158)Met (rs4680) приводит к изменению структуры и активности фермента [131]. Несмотря на то, что 5-HT не инактивируется через этот катаболический путь, носительство ОНВ*COMT*(rs4680) влияет на выраженность антидепрессивнойактивности ФКА, при этом ответ обратно пропорционален активности фермента, соответственно, лучшийответ на лечение ФКА наблюдается у гомозигот AA (фенотип Met/Met), худшийответ – у гомозигот GG (фенотип Val/Val) [97].

Ген *MDGA2*, также известный как *MAMDC1*, кодирует белок MDGA2, который является членом суперсемейства иммуноглобулинов, содержащий высококонсервативный домен MAM. Предполагают, что *MDGA2* является геном-кандидатом для СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункции.Установлено, чтоу носителей GG *MDGA2* (rs1160351) меньше риск возникновения половой дисфункциипри лечении ФКА по сравнению с носителями генотипа AA [98].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saletu B., Schjerve M., Grünberger J., Schanda H., Arnold O.H. Fluvoxamine - A new serotonin re-uptake inhibitor: First clinical and psychometric experiences in depressed patients // Journal of neural transmission. 1977; 41(1): 17-36. doi:10.1007/bf01252962.
2. Koran L.M., Hanna G.L., Hollander E., Nestadt G., Simpson H.B. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder // Am J Psychiatry. 2007; 164(7): 5-3. doi:10.1176/appi.books.9780890423363.149114.
3. van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine // Psychopharmacology. 1994; 115(1-2): 128-34. doi:10.1007/bf02244762.
4. Bertrams K., Coupain N., Homburg E. Solvay: history of a multinational family firm // Cambridge University Press; 2013. doi:10.1017/cbo9781139176057.
5. Altamura A.C., Caldiroli A., Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders // Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2015; 11(4): 649-60. doi:10.1517/17425255.2015.1021331.
6. Food and Drug Administration. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. 2007. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM096273. Published 2019. Accessed September 12, 2019.
7. Omori I.M., Watanabe N., Nakagawa A., Cipriani A., Barbui C., McGuire H. et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(3). doi:10.1002/14651858.cd006114.pub2.
8. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine // Br J ClinPharmacol. 1983; 15: 349-55. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02125.x.
9. Roos J.C. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine // Br J ClinPharmacol. 1983; 15: 439-45. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02135.x.
10. Hrdina J. Pharmacology of serotonin uptake inhibitors: focus on fluvoxamine // Psychiatry Neurosci. 1991; 16(2): 10–18. doi:10.1016/0014-2999(88)90575-4.
11. Serretti A., Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors // Pharmacogenomics J. 2004; 4: 233–244.doi:10.1038/sj.tpj.6500250.

12. Freeman P. Fluvoxamine: clinical trials and clinical use // J Psychiatry Neurosci. 1991; 16(2): 19–25. PMID: 1931932.

13. Kasper S., Fuger J., Moller H.J. Comparative efficacy of antidepressants // Drugs. 1992; 43(2): 11–22; doi:10.2165/00003495-199200432-00004.

14. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // PsychiatrClin North Am. 1996; 19: 179–200. doi:10.1016/s0193-953x(05)70283-5.

15. Goto S., Egashira T., Wada Y., Takayama F., Yamanaka Y. Effect of fluvoxamine on 5-hydroxytryptamine uptake, paroxetine binding sites and ketanserine binding sites in the Japanese monkey brain and platelets, in vivo and in vitro // Jpn J Pharmacol. 1996;71:291–8. doi:10.1254/jjp.71.291.

16. Benfield P., Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties, and therapeutic efficacy in depressive illness // Drugs. 1986;32:313–34. doi:10.2165/00003495-198632040-00002.

17. de Montigny C., Aghajanian G.K. Long-term antidepressant treatment increases responsivity of forebrain neurons to serotonin // Science. 1978; 202:1303-6. doi:10.1126/science.725608.

18. Claassen V., Davies J.E., Herrting G., Placheta P. Fluvoxamine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor // Br J Pharmacol. 1997; 60:50516. doi:10.1111/j.1476-5381.1977.tb07528.x.

19. De Groote L., Olivier B., Westenberg H.G.M. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on extracellular 5-HT levels in the hippocampus of 5-HT_{1B} receptor knockout mice // Eur J Pharmacol. 2002;439:93–100. doi:10.1016/s0014-2999(02)01417-6.

20. Jenck F., Moreau J.L., Mutel V., Martin J.R., Haefely W.E. Evidence for a role of 5-HT1C receptors in the antiserotonergic properties of some antidepressant drugs // Eur J Pharmacol. 1993;231:223–9. doi:10.1016/0014-2999(93)90453-o.

21. Sanchez C., Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding // Cell MolNeurobiol. 1999;19:467–89. doi:10.1023/a:1006986824213.

22. Westenberg H.G., Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants //Int J ClinPract. 2006;60:482—91. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x.

23. Fukasawa T., Yasui-Furukori N., Suzuki A., Ishii G., Inoue Y., Tateishi T. et al. Effects of caffeine on the kinetics of fluvoxamine and its main metabolite in plasma after a single oral dose of the drug //Ther Drug Monit. 2006;28:308–11. doi:10.1097/01.ftd.0000211803.51322.8a.

24. Gerstenberg G., Aoshima T., Fukasawa T., Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., et al. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its main metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients // Psychopharmacology. 2003;167:443–8. doi:10.1007/s00213-003-1430-1.

25. Bosker F.J., Klompmakers A.A., Westenberg H.G.M. Effects of single and repeated oral administration of fluvoxamine on extracellular serotonin in the median raphe nucleus and dorsal hippocampus of the rat // Neuropharmacology. 1995;34:501–8. doi:10.1016/0028-3908(95)00023-y.

26. Bel N., Artigas F.. Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxy-tryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study //Eur J Pharmacol. 1992;229:101–3.doi:10.1016/0014-2999(92)90292-c.

27. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A., Shaw J., Chernet E., Phebus L. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // Psychopharmacology. 2002;160:353–61. doi:10.1007/s00213-001-0986-x.

28. Denys D., Klompmakers A.A., Westenberg H.G.M. Synergistic dopamine increase in the rat prefrontal cortex with the combination of quetiapine and fluvoxamine // Psychopharmacology. 2004;176:195–203. doi:10.1007/s00213-004-1880-0.

29. Hasegawa H., Nakamura K. Tryptophan hydroxylase and serotonin synthesis regulation. Handbook of behavioral neurobiology of serotonin // London: Academic Press and Elsevier B.V., 2010. - 183–202 p. ISBN: 0080878172, 9780080878171.

30. Muck-Seler D., Pivac N., Diksic M. Acute treatment with fluvoxamine elevates rat brain serotonin synthesis in some terminal regions: an autoradiographic study // Nuclear medicine and biology. 2012; 39(7): 1053-7. doi:10.1016/j.nucmedbio.2012.04.001.

31. Spurlock G., Buckland P., O'Donovan M., McGuffin P. Lack of effect of antidepressant drugs on the levels of mRNA encoding serotonergic receptors, synthetic enzymes and 5-HT transporter // Neuropharmacology.1994;33:433–40. doi:10.1016/0028-3908(94)90073-6.

32. Parsons L.H., Justice J.B. Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis // Brain Res. 1993;606:195–9. doi:10.1016/0006-8993(93)90984-u.

33. Meltzer H.Y. The importance of serotonin–dopamine interactions in the action of clozapine // Br J Psychiatry. 1992;160(17):22–9. doi:10.1192/s0007125000296876.

34. Narita N., Hashimoto K., Tomitaka S., Minabe Y. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain //Eur J Pharmacol. 1996;307:117—19. doi:10.1016/0014-2999(96)00254-3.

35. Egashira N., Harada S., Okuno R., Matsushita M., Nishimura R., Mishima K. et al. Involvement of the sigma1 receptor in inhibiting activity of fluvoxamine on marble-burying behavior: comparison with paroxetine // Eur J Pharmacol. 2007;563:149–54.doi:10.1016/j.ejphar.2007.02.019.

36. Ago Y., Yano K., Hiramatsu N., Takuma K., Matsuda T. Fluvoxamine enhances prefrontal dopaminergic neurotransmission in adrenalectomized/castrated mice via both 5-HT reuptake inhibition and σ1 receptor activation // Psychopharmacology. 2011;217:377–86. doi:10.1007/s00213-011-2293-5.

37. Maurice T., Su T.P. The pharmacology of sigma-1 receptors //PharmacolTher.2009;124:195-206. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.07.001.

38. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F., Cendan C.M., Pozo E.D. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands //CurrNeuropharmacol. 2008;6(4):344-66. doi:10.2174/157015908787386113.

39. Cella S., Penalva A., Locatelli V., Novelli D., Cocchi D., Muller E.E. Neuroendocrine studies with fluvoxamine: Animal data // Br J ClinPharmacol. 1983; 15:357S-63S. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb02126.x.

40. Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L., Anderson G.M., Heninger G.R. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan // Arch Gen Psychiatry. 1989; 46: 625-31. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810070051009.

41. Yen T.T., Wong D.T., Bemis K.G. Reduction of food consumption and body weight of normal and obese mice by chronic treatment with fluoxetine, a serotonin reuptake inhibitor // Drug Dev Res. 1987; 10:37-45. doi:10.1002/ddr.430100106.

42. Montgomery S.A. New antidepressants and 5-HT uptake inhibitors // Acta Psychiatry Scand. 1989; 80(350):107-116. doi:10.1111/j.1600-0447.1989.tb07187.x.

43. DeBree H., Van der Schoot J.B., Post L.C. Fluvoxamine maleate: disposition in man //Eur J Drug Metab Pharmacokinetics. 1983; 8:175-179. doi:10.1007/bf03188743.

44. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine //ClinPharmacokinet 1995;29:1-9. doi:10.2165/00003088-199500291-00003.

45. Benfield P., Ward A. Fluvoxamine, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and

therapeutic efficacy in depressive illness // Drugs. 1986; 32: 313-334. doi:10.2165/00003495-198632040-00002.

46. Benmansour S., Piotrowski J.P., Altamirano A.V., Frazer A. Impact of ovarian hormones on the modulation of the serotonin transporter by fluvoxamine // Neuropsychopharmacology.2009;34:555-64. doi:10.1038/npp.2008.23.

47. Härtter S., Wetzel H., Hammes E., Torkzadeh M., Hiemke C. Nonlinear pharmacokinetics of fluvoxamine and gender differences //Ther Drug Monit. 1998;20:446-9. doi:10.1097/00007691-199808000-00016.

48. Spigset O., Granberg K., Ha¨gg S., Norstro¨ A., Dahlqvist R. Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/CYP2C19 phenotype polymorphisms //Eur J ClinPharmacol. 1997; 52: 129–133. doi:10.1007/s002280050261.

49. Carrillo J.A., Dahl M.L., Svensson J.O., Alm C., Rodriguez I., Bertilsson L. Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity //ClinPharmacolTher. 1996; 60:183–190. doi:10.1016/s0009-9236(96)90134-4.

50. DeVane C.L., Gill H.S. Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine: applications to dosage regimen design // The Journal of clinical psychiatry. 1997;58:7-14. PMID:9184622.

51. Orlando R., De Martin S., Andrighetto L., Floreani M., Palatini P. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure // Br J ClinPharmacol. 2010;69:279—86. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03587.x.

52. Van Harten J., Lönneba A., Grahnén A. Pharmacokinetics of fluvoxamine after intravenous and oral administration // Neuropsychopharmacology. 1994; 10(1):104. doi:10.1016/0924-977x(94)90150-3

53. Kaye C.M., Haddock R.E., Langley P.F., Mellows G., Tasker T.C.G., Zussman B.D., Greb W.H. Acta Psychiatr Scand. 1989; 80(350):60-75. doi:10.1111/j.1600-0447.1989.tb07176.x.

54. Suzuki Y., Sugai T., Fukui N., Watanabe J., Ono S., Inoue Y. et al. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype–phenotype association study design in translational pharmacogenetics // Journal of Psychopharmacology. 2011; 25(7): 908-14. doi:10.1177/0269881110370504.

55. Orlando R., Padrini R., Perazzi M., De Martin S., Piccoli P., Palatini P. Liver dysfunction markedly decreases the inhibition of cytochrome P450 1A2- mediated theophylline metabolism by fluvoxamine //ClinPharmacolTher. 2006;79:489—99doi:10.1016/j.clpt.2006.01.012.

56. Overmars H., Scherpenisse P.M., Post L.C. Fluvoxamine maleate: metabolism in man // Eur J Drug MetabPharmacokinet. 1983; 8:259-80. doi:10.1007/bf03188757.

57. Christensen M., Tybring G., Mihara K., Yasui-Furokori N., Carrillo J.A., Ramos S.I. et al. Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19) // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2002; 71(3): 141-52. doi:10.1067/mcp.2002.121788.

58. Piontek C.M., Wisner K.L., Perel J.M., Peindl K.S. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants // The Journal of clinical psychiatry. 2001; 62(2):111-3. doi:10.4088/jcp.v62n0207.

59. Fluvoxamine - DrugBank. Drugbank.ca. https://www.drugbank.ca/drugs/DB00176. Published 2019. Accessed September 12, 2019.

60. Watanabe J., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Ono S., Inoue Y., Someya T. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration // Therapeutic drug monitoring. 2008; 30(6): 705-8. doi:10.1097/ftd.0b013e31818d73b3.

61. Suzuki Y., Sawamura K., Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and Cytochrome-P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in japanese depressed patients // Neuropsychopharmacology. 2006; 31(4): 825. doi:10.1038/sj.npp.1300919.

62. Kawanishi C., Lundgren S., Ågren H., Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study // European journal of clinical pharmacology. 2004; 59(11): 803-7. doi:10.1007/s00228-003-0701-4.

63. Bijl M.J., Visser L.E., Hofman A., Vulto A.G., Van Gelder T., Stricker B.H. et al. Influence of the CYP2D6* 4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants // British journal of clinical pharmacology. 2008; 65(4): 558-64. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x.

64. De Klerk O.L., Nolte I.M., Bet P.M., Bosker F.J., Snieder H., Den Boer J.A. et al. ABCB1 gene variants influence tolerance to selective serotonin reuptake inhibitors in a large sample of Dutch cases with major depressive disorder // The pharmacogenomics journal. 2013; 13(4): 349. doi:10.1038/tpj.2012.16.

65. Sarginson J.E., Lazzeroni L.C., Ryan H.S., Ershoff B.D., Schatzberg A.F., Murphy Jr G.M. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression // Pharmacogenetics and genomics. 2010; 20(8): 467-75. doi:10.1097/fpc.0b013e32833b593a.

66. Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M. et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // Neuron. 2008; 57(2): 203-9. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.017.

67. Cypalleles.ki.se. http://www.cypalleles.ki.se. Published 2019. Accessed September 12, 2019.

68. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // Am J Hum Genet. 1997; 60: 284–95. PMID: 9012401.

69. Brandl E.J., Tiwari A.K., Zhou X., Deluce J., Kennedy J.L., Müller D.J., Richter MA. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder // The pharmacogenomics journal. 2014; 14(2): 176. doi:10.1038/tpj.2013.12.

70. Mulder H., Herder A., WilminkF.W.,Tamminga W.J., Belitser S.V., Egberts A.C The impact of cytochrome P450–2D6 genotype on the use and interpretation of therapeutic drug monitoring in long-stay patients treated with antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice // Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15: 107–14. doi:10.1002/pds.1173.

71. Bertilsson L., Dahl M.L., Sjo¨ qvist F., A˚ berg-Wistedt A., Humble M., Johansson I. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylation of debrisoquine // Lancet. 1993; 341. doi:10.1016/0140-6736(93)92546-6.

72. Johansson I., Oscarson M., Yue Q., Bertilsson L., Sjöqvist F., Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for deberisoquine hydroxylation // MolPharmacol. 1994; 46: 452–459. doi:10.1007/978-3-0348-7330-7_20.

73. Bertilsson L., Dahl M.L. Polymorphic drug oxidation. Relevance to the treatment of psychiatric disorders // CNS Drugs. 1996; 5: 200–223. doi:10.2165/00023210-199605030-00006.

74. Roh H.K., Chung J.Y., Oh D.Y., Park C.S., Svensson J.O., Dahl M.L., Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // Br J ClinPharmacol. 2001; 52:265–271. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01437.x.

75. Senda C., Yamamura Y., Kobayashi K., Fujii H., Minami H., Sasaki Y. et al. Influence of the CYP2D6*10 allele on the metabolism of mexiletine by human liver microsomes // Br J ClinPharmacol. 2001; 52: 100–103. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01411.x.

76. Ohara K., Tanabu S., Ishibashi K., Ikemoto K., Yoshida K., Shibuya H. CYP2D6* 10 alleles do not determine plasma fluvoxamine concentration/dose ratio in Japanese subjects // European journal of clinical pharmacology. 2003; 58(10): 659-61. doi:10.1007/s00228-002-0529-3

77. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. 2002; 3: 229–43. doi:10.1517/14622416.3.2.229.

78. Carrillo J.A., Dahl M.L., Svensson J.O, et al. Disposition of fluvoxamine in human is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. ClinPharmacolTher. 1996; 60: 183–190. doi:10.1016/s0009-9236(96)90134-4.

79. Gerstenberg G., Aoshima T., Fukasawa T, et al. Effects of the CYP 2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. Ther Drug Monit. 2003; 25: 463–468. doi:10.1097/00007691-200308000-00008.

80. Watanabe J., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Ono S., Inoue Y., Someya T. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration // Therapeutic drug monitoring. 2008;30(6):705-8. doi:10.1097/ftd.0b013e31818d73b3.

81. Hartter S., Wetzel H., Hammes E., Torkzadeh M., Hiemke C. Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial // Pharmacopsychiatry. 1998; 31: 199–200. doi:10.1055/s-2007-979327.

82. Doran A., Obach R.S., Smith B.J., Hosea N.A., Becker S., Callegari E. et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model // Drug MetabDispos 2005; 33: 165–174. doi:10.1124/dmd.104.001230.

83. Uhr M., Steckler T., Yassouridis A., Holsboer F. Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption // Neuropsychopharmacology. 2000; 22: 380–387. doi:10.1016/s0893-133x(99)00095-0.

84. Weiss J., Dormann S.M., Martin-Facklam M., Kerpen C.J., Ketabi-Kiyanvash N., Haefeli W.E. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants // J PharmacolExpTher. 2003; 305: 197–204. doi:10.1124/jpet.102.046532.

85. Breitenstein B., Scheuer S., Brückl T.M., Meyer J., Ising M., Uhr M., Holsboer F. Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: results from a randomized clinical study // Journal of psychiatric research. 2016; 73: 86-95. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.11.010.

86. Breitenstein B., Brückl T.M., Ising M., Müller-Myhsok B., Holsboer F., Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2015; 168(4): 274-83. https://doi:10.1002/ajmg.b.32309.

87. Singh A.B., Bousman C.A., Ng C.H., Byron K., Berk M. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression // Translational psychiatry. 2012; 2(11): e198. doi:10.1038/tp.2012.115.

88. Schatzberg A.F., DeBattista C., Lazzeroni L.C., Etkin A., Murphy Jr G.M., Williams L.M. ABCB1 genetic effects on antidepressant outcomes: a report from the iSPOT-D trial // American Journal of Psychiatry. 2015; 172(8): 751-9. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14050680.

89. Breitenstein B., Scheuer S., Pfister H., Uhr M., Lucae S., Holsboer F. et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study // CNS Spectr. 2014; 19(2): 165e175. doi:10.1017/s1092852913000436.

90. Dono R. Fibroblast growth factors as regulators of central nervous system development and function // Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol 2003; 284: R867–R881. doi:10.1152/ajpregu.00533.2002.

91. Kato M., Fukuda T., Wakeno M., Okugawa G., Takekita Y., Watanabe S. et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2009; 150(1): 115-23. doi:10.1002/ajmg.b.30783.

92. Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N. et al. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // Neuroreport. 2009; 20(12):1125-8. doi:10.1097/wnr.0b013e32832eb708.

93. Kato M., Fukuda T., Wakeno M., Fukuda K., Okugawa G., Ikenaga Y. et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients //Neuropsychobiology. 2006;53(4):186-95. doi:10.1159/000094727.

94. Tremblay P.B., Kaiser R., Sezer O., Rosler N., SchelenzC ,Possinger K. et al. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients // J Clin Oncol. 2003; 21: 2147–2155. doi:10.1200/jco.2003.05.164.

95. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F., Dibella D., Perez J., Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // Mol Psychiatry. 1998; 3:508– 511. doi:10.1038/sj.mp.4000425.

96. Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // J Neurochem 1996; 66: 2621–2624. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x.

97. Benedetti F., Dallaspezia S., Colombo C., Lorenzi C., Pirovano A., Smeraldi E. Effect of catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine // European Psychiatry. 2010; 25(8): 476-8. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.12.007.

98. Kurose K., Hiratsuka K., Ishiwata K., Nishikawa J., Nonen S., Azuma J. et al. Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression. Psychiatry research. 2012; 198(3): 424-9. doi:10.1016/j.psychres.2012.01.023.

99. Kato M., Serretti A., Nonen S., Takekita Y., Wakeno M., Azuma J., Kinoshita T. Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder: the result of two pooled RCTs // Translational psychiatry. 2015; 5(2): e513. doi:10.1038/tp.2015.6.

100. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P., Bown C. Impaired trans-repression at a 5- HT1A receptor gene polimorphism associated with major depression and suicide // J Neurosci. 2003; 23(25): 8788–8799. doi:10.1523/jneurosci.23-25-08788.2003.

101. Parsey R.V., Olvet D.M., Oquendo M.A., Huang Y.Y., Ogden R.T., Mann JJ. Higher 5-HT(1A) receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: Preliminary data from a naturalistic study // Neuropsychopharmacology. 2006; 31(8):1745–1749. doi:10.1038/sj.npp.1300992.

102. Stahl S. 5HT1A receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? // Psychopharmacol Bull.1994; 30(1):39–43.doi:10.1017/s1092852915000139.

103. Yu Y.W., Tsai S.J., Liou Y.J., Hong C.J., Chen T.J. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders // European neuropsychopharmacology. 2006; 16(7): 498-503. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.12.004.

104. Serretti A., Mandelli L., Giegling I., Schneider B., Hartmann A.M , Schnabel A. et al. HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers // Am J Med Genet Part B. 2007; 144B(3): 291–299. doi:10.1002/ajmg.b.30432.

105. Hong C.J., Chen T.J., Yu Y.W., Tsai S.J. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder // Pharmacogenomics J. 2006; 6(1): 27–33. doi:10.1038/sj.tpj.6500340.

106. Arias B., Catalan R., Gasto C., Gutierrez B., Fananas L. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT1A receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram // J Psychopharmacol. 2005; 19(2):166–172. doi:10.1177/0269881105049037.

107. Parsey R.V., Oquendo M.A., Simpson N.R., Ogden R.T., Van Heertum R., Arango V., Mann J.J. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635 // Brain Res. 2002; 954(2): 173–182. doi:10.1016/s0006-8993(02)03243-2.

108. Niitsu T., Fabbri C., Bentini F., Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013; 45: 183-94. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.05.011.

109. Drago A, De Ronchi D, Serretti A. 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008; 11(5): 701-21. doi:10.2174/092986707781368450.

110. Albert P.R., Lemonde S. 5-HT1A receptors, gene repression, and depression: guilt by association // Neuroscientist. 2004; 10: 575–593. doi:10.1177/1073858404267382.

111. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The −1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity // Biol Psychiatry. (2004).; 56: 406–410. doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.020.

112. Bray N.J., Buckland P.R., Hall H., Owen M.J., O'Donovan M.C. The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain // Mol Psychiatry. 2004; 9: 109–114. doi:10.1038/sj.mp.4001366.

113. Minov C., Baghai T.C., Schule C., Zwanzger P., Schwarz M.J., Zill P. et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression // Neurosci Lett. 2001; 303: 119–122. doi:10.1016/s0304-3940(01)01704-9.

114. Sato K., Yoshida K., Takahashi H., Ito K., Kamata M., Higuchi H. et al. Association between −1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT 2A receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder // Neuropsychobiology. 2002; 46: 136–140. doi:10.1159/000066394.

115. Banes A., Florian J.A., Watts S.W. Mechanisms of 5-hydroxytryptamine(2A) receptor activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle // J PharmacolExpTher. 1999; 291: 1179–1187. doi:10.3390/ijms10073194.

116. Yoshida K., Naito S., Takahashi H., Sato K., Ito K., Kamata M. et al. Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine // Neuropsychobiology. 2003; 48: 10–13. doi:10.1159/000071822.

117. Niesler B., Flohr T., Nothen M.M., Fischer C., Rietschel M., Franzek E. et al. Association between the 5-HTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder // Pharmacogenetics. 2001; 11: 471–475. doi:10.1097/00008571-200108000-00002.

118. Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H., Mazumdar S., Miller M. et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression // Neuropsychopharmacology. 2000; 23: 587–590. doi:10.1016/s0893-133x(00)00132-9.

119. Rausch J.L., Johnson M.E., Fei Y-J., Li J.Q., Shendarkar N., Mac Hobby H. et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: Influence on ssri treatment trial outcome // Biol Psychiatry. 2002; 51: 723–732. doi:10.1016/s0006-3223(01)01283-5.

120. Yoshida K., Ito K., Sato K., Takahashi H., Kamata M., Higuchi H. et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients // Prog NeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. 2002; 26: 383–386. doi:10.1097/00001756-200001170-00042.

121. Kim D.K., Lim S.W., Lee S., Sohn S.E., Kim S., Hahn C.G., Carroll B.J. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // NeuroReport. 2000; 11: 215–219. doi:10.1097/00001756-200001170-00042.

122. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. 1996; 274: 1527–1531. doi:10.1126/science.274.5292.1527.

123. Li Q., Holmes A., Ma L., Van de Kar L.D., Garcia F., Murphy D.L. Medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine (5-HT)1A receptors regulate neuroendocrine responses to stress and exploratory locomotor activity: application of recombinant adenovirus containing 5-HT1A sequences // Journal of Neuroscience. 2004; 24: 10868–10877. doi:10.1523/jneurosci.3223-04.2004.

124. Pigott T.A., Seay S.M. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 101–106.doi:10.4088/jcp.v60n0206.

125. Billett E.A., Richter M.A., King N., Heils A., Lesch K.P., Kennedy J.L. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene // Mol Psychiatry. 1997; 2: 403–406. doi:10.1038/sj.mp.4000257.

126. Di Bella D., Erzegovesi S., Cavallini M.C., Bellodi L. Obsessive-compulsive disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response // The pharmacogenomics journal. 2002; 2(3): 176. doi:10.1038/sj.tpj.6500090.

127. Takahashi H., Yoshida K., Ito K., Sato K., Kamata M., Higuchi H. et al. No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment // European neuropsychopharmacology. 2002; 12(5): 477-81. doi:10.1016/s0924-977x(02)00056-1.

128. Yoshimura S., Takagi Y., Harada J., Teramoto T., Thomas S.S., Waeber C. et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001; 98(10): 5874-9. doi:10.1073/pnas.101034998.

129. Evans S.J., Choudary P.V., Neal C.R., Li J.Z., Vawter M.P., Tomita H. et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression // Proc Natl Acad Sci. 2004; 101: 15506–15511. doi:10.1073/pnas.0406788101.

130. Schulz S., Kohler K., Schagdarsurengin U., Greiser P., Birkenmeier G., Muller-Werdan U. et al. The human FGF2 level is influenced by genetic predisposition // Int J Cardiol 2005; 101: 265–271. doi:10.1016/j.ijcard.2004.03.049.

131. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // Pharmacogenetics 1996; 6:243–50. doi:10.1097/00008571-199606000-00007.

7.14. Фармакогенетика флуоксетина

Флуоксетин (ФКТ) – представитель группы производных пропиламина, антидепрессант из класса СИОЗС. ФКТ назначают при депрессивных расстройствах у взрослых и подростков [1], обсессивно-компульсивном и тревожно-депрессивном расстройствах [2],а также для терапии нервной булимии [3]. По данным метаанализа 2018 года для ФКТ была характерна лучшая переносимость и наибольшая приверженность пациентов к терапии (наряду с агомелатином), однако данный препарат оказался в группе наименее эффективных антидепрессантов [4]. ФКТ был одобрен FDA в качестве антидепрессанта в декабре 1987 года [5]. Также ФКТ может быть применен при паническом и предменструальном дисфорическом расстройствах. При биполярном аффективном расстройстве I типа в период депрессивного эпизода показан в сочетании с оланзапином. Подобная комбинация может быть эффективна при резистентной депрессии [6].

Сексуальная дисфункция, включающая потерю либидо, аноргазмию и эректильную дисфункцию является наиболее часто встречающейся НР при терапии ФКТ[7]. ФКТ обладает выраженным стимулирующим эффектом (в т.ч. чаще других СИОЗС вызывает бессонницу и возбуждение) [8]. Характерен синдром прекращения приема препарата, симптомы которого ошибочно принимают за рецидив депрессии [9]. ФКТ влияет на продолжительность беременности и его прием ассоциирован с риском преждевременных родов [10]. В ФКТ способен повысить риск самоубийства у людей моложе 25 лет [11]. Выявлено двукратное увеличение суицидальных тенденций у детей и подростков и 1,5-кратное увеличение суицидального поведения в возрастной группе от 18 до 24 лет [12]. Для ФКТ характерен спектр дерматологических реакций (крапивница, сыпь, зуд) [13]. Также ФКТ имеет НР, типичные для его класса: аномальные сновидения, сухость во рту, диспепсия, тошнота, потливость, тремор и зевание, анорексия.

Механизм действия

ФКТ оказывает антидепрессивное действие, ингибируя обратный захват серотонина в пресинаптической терминали [14]. В результате повышается активность нейротрансмиссии в соответствующих областях ГМ. Кроме того, ФКТ обладает слабой аффинностью к переносчикам норадреналина и отсутствием сродства к переносчикам дофамина, что указывает на его селективность. Не оказывает существенного влияния на α-адренергические, H_1-гистаминовые или холинергическими рецепторы [16]. ФКТ также способен взаимодействовать с рецептором 5-HT_{2C}: предположительно, что благодаря этому механизму он способен повышать концентрацию норадреналина и дофамина в префронтальной коре ГМ [15]. Метаболит ФКТ (норФКТ) избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, усиливая действие серотонина на ауторецепторв 5HT1A.

Лекарственные формы

ФКТ-гидрохлорид – кристаллическое твердое вещество белого или бело-желтого цвета, плохо растворимое в воде. Назначают внутрь в капсулированной форме (10мг, 20мг, 40мг, 60мг), реже в таблетированной (10мг, 20мг, 40мг 60мг) или в виде раствора (5мл) [17, 18].

Фармакокинетика

Биодоступность ФКТ составляет примерно 70%, пиковая концентрация в ПК достигается спустя 6–8 часов (15-55 нг/мл). Абсорбция ФКТ не зависит от приема пищи. ФКТ связан с белками ПК на 94%, в основном с альбумином и α1-гликопротеином [19]. Около 90% от введенной дозы ФКТ метаболизируется при первом прохождении через печень [20]. Биотрансформация катализируется изоформами цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5. ФКТ и его основной метаболит – норФКТ, являются аутоингибиторами CYP2D6, постепенно снижая активность собственного метаболизма [21].ФКТ представляет из себя рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. Основным путем элиминации является в основном окислительный метаболизм и конъюгация. Результаты клинических исследований показали, что CYP2C9 преимущественно катализирует деметилирование ФКТ, тогда как образование S-норФКТ больше зависит от CYP2D6 [22, 23].

Чрезвычайно медленное выведение ФКТ и его биологически активного метаболита норФКТ из организма отличает его от других антидепрессантов. Из-за свойства аутоингибирования CYP2D6, период полувыведения ФКТ изменяется от 1 до 3 дней после однократного приема, до 4–6 дней после длительного применения [24]. Аналогично, период полувыведения норФКТ в течение терапии увеличивается до 16 дней [24]. Поэтому

концентрация препарата и его активного метаболита в крови продолжает расти в течение первых нескольких недель лечения, а их постоянная концентрация в крови достигается только через четыре недели [25, 26]. В течение первой недели после прекращения терапии концентрация ФК в ГМ снижается только на половину [27]. Уровень норФКТ в ПК через 4 недели после прекращения лечения составляет около 80% от уровня, зарегистрированного к концу первой недели лечения, через 7 недель после отмены норФКТ все еще обнаруживается в ПК [28]. ФКТ экскретируется с мочой (до 80%) и калом (15%).

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска.

1) Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ФТК (табл. 1): гены изоформ цитохрома Р450 (*CYP2D6)*

2) Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКТ (табл. 2): гены рецептора серотонина 1_A-подтипа (*HTR1A*), переносчика серотонина (*SLC6A4*), ABCB1-переносчик или белок множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1*), ангиотензин 1 превращающий фермент (*ACE*), рецептор рилизинг-гормона кортикотропина 1 (*CHRC1*), гликогенсинтаза киназа 3 бета (*GSK-3B*), 5-гидрокситриптамин рецептор 1В (*HTR1B*)

1. Фармкогенетические маркеры фармакокинетики ФТК

Показано, что генетически обусловленный метаболический профиль пациента влияет на фармакокинетические показатели ФКТ [30].

CYP2D6В приведенных выше исследованиях CYP2D6 расценивался как основная изоформа цитохрома, участвующая в биотрансформации ФКТ. Выделяют следующие фенотипические группы:

1) медленные метаболизаторы (ММ), характеризуются носительством перечисленных SNV: *CYP2D6**3A: 2549delA или rs35742686(-), CYP2D6*3B: 1749 A>G, 2549delA или rs1135824(G), rs35742686(-) соответственно, *CYP2D6**4: 1846 G>A или rs3892097(A), *CYP2D6**5: ген отсутствует целиком;

2) быстрые метаболизаторы (БМ): CYP2D6*1: дикий тип (гомо- и гетерозиготны по аллели);

3) сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ): CYP2D6*1N (n=3-10).

Данные исследований оказались противоречивы. У ММ регистрируется высокая концентрация ФКТ в ПК [30, 33, 34]. В то же время ряд ассоциативных исследований не выявил значимой разницы в концентрации ФКТ в ПК между ММ и БМ [31, 32, 35]. Для ММ была найдена ассоциация с эффективностью терапии ФКТ, противоположный результат был получен для НПР [31].

2) Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКТ

Гены изоформ рецептора серотонина и его транспортёра (*HTR1A, HTR1B, SCL6A4*)

Проведено изучение влияния эпигенетических и генетических факторов на экспрессию гена рецептора 5-HT_{1B}, а также на терапевтический ответ ФКТ. У пациентов детского возраста проводилась оценка влияния носительства ОНВ, специфически расположенных в сайтах связывания транскрипционных факторов (TFBS). Носительство 2-х ОНВ - rs9361233 и rs9361235, были значимо связаны с положительной динамикой после курса монотерапии ФКТ[44].Hong, C.-J. и соавт. изучали влияние носительства функционального ОНВ(rs6295 или -1019 G>C) гена *HTR1A*, расположенного в промоторе,на эффективность терапии ФКТ. Исследование проводилосьв тайваньской популяциисреди пациентов сдепрессивным расстройством, получавшим в течение месяца ФКТ. [39]. Также были изучены полиморфная область, связанная с геном транспортера серотонина (SERTPR), вариант тандемного повтора (STin2) и другие маркерные гены. Значимая ассоциация с лучшим терапевтическим ответом была получена только для носительства генотипа CC (rs6295) и генотипа 12/12 (rs57098334) *SLC6A4* транспортёра серотонина [39].Остальные результаты для полиморфного региона *SLC6A4,* приведенные в таблице 2,были получены среди взрослых представителей европеоидной популяции, страдающих депрессивным расстройством.

CRHR1У пациентов, страдающих депрессивным расстройством, установлено влияние носительства ОНВrs242941 гена рецептора кортикотропного-рилизинг гормона-1 (*CRHR1*)на фармакологический ответ ФКТ. Результаты показывают, что носительство генотипаGG и гомозиготного гаплотипаGAG трех ОНВ (rs1876828, rs242939, rs242941) у пациентов с тревожными расстройствами было ассоциировано с более выраженным терапевтическим ответом [46].

ABCB1ФКТ широко применяется в педиатрической практике иимеет отличительные особенности как в метаболизме, так и в фармакологическом ответе у пациентов детского и подросткового возраста. Установлено влияние носительства генотипов *CYP2D6, CYP2C9* и *ABCB1* на уровень концентрации ФКТ и норФКТ в ПК у детей и подростков, получающих монотерапию ФКТ [42]. Значимой оказалась ассоциация носительства ОНВ (2677 G>T, rs2032582) *ABCB1*: носители аллелиТ демонстрировали лучший ответ на терапию ФКТ.

Остальные результаты, приведенные в таблице 2, имеют относительно низкий уровень доказательности (3).

Таблица 1

Фармкогенетические маркеры фармакокинетики ФТК

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Цитохром CYP2D6	CYP2D6	CYP2D6*3/4/5/17	Для ММ характерно большее значение концентрации ФТК (C_{max}) в ПК	30
			ММ – нет ассоциации с повышенным риском развития гипонатриемии	31
			У ММ высокий рискразвития интоксикации плода	32
			Носительство генотипаCYP2D6 *4/*4 ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	33
			Носительство аллели CYP2D6 *4 + *6 ассоциировано с повышением концентрации в ПК	34
			Носительство генотипаCYP2D6 *1 /* 1xN (СБМ) ассоциировано с меньшей концентрацией в ПК	
			Носительство генотипаCYP2D6 *1/*1 + *1/*10 - нет ассоциации с риском НР	35
			Носительство аллели CYP2D6 *10 ассоциировано с уменьшением клиренса	36
			Носительство аллели CYP2D6 *17 ассоциировано с уменьшением клиренса	

Таблица 2

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ФКТ

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
SLC6A4	Транспортёр серотонина	SLC6A4 HTTLPR (L-аллель/S-аллель)	Носительство генотипа SS ассоциировано с высоким риском развития нарушения структуры сна и бессонницы	37
			Носительство генотипа SS связано с повышенным риском психомоторного возбуждения	
			Носительство генотипа SS ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
			Носительство аллели S – нет ассоциации с эффективностью терапии	38
			Носительство генотипа SS ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
		rs57098334 (CCCACCCGA)12 (CCCACCCGA)12	Носительство генотипа 12/12 – нет ассоциации с эффективностью терапии	39
			Носительство генотипа 12/12 ассоциировано с высокой эффективностью терапии	40
			Носительство генотипа 12/12 ассоциировано с высокой эффективностью терапии	41
ABCB1	ABCB1-переносчик	rs2032582	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии [1]	42
HTR1A	Рецептор 5-HT_{1A}	rs6295	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	39
		rs2433320	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	43
HTR1B	Рецептор 5-HT_{1B}	rs9361233	Носительство генотипа CC + TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с генотипом CT[1]	44
GSK3B	Киназа гликогенсинтазы-3	rs334558	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	45
CRHR1	Рецептор кортикотропного-релизинг гормона-1	rs242941	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	46
		rs1876828 rs242939 rs242941	Носительство ганотипа GAG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
FKBP5	Пролил изомераза-5	rs4713916	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	47

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
REEP5	Дополнительный рецепторный белок 5	rs153549	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	48
SRP19	Частицы, распознающие сигналинг	rs495794	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
TPH1	Триптофан гидроксилаза	rs1800532	Носительство аллели T – нет ассоциации с эффективностью терапии	49
SERPINE1	Ингибитор активатора плазминогена-1	rs1799889	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии	50
		rs2227631	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
BDNF	Нейротрофический фактор мозга	rs61888800	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии	51

[1]Результат был получен у пациентов детского и подросткового возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gibbons R.D., Hur K., Brown C.H., Davis J.M., Mann J.J. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine// Archives of General Psychiatry. 2012; 69(6). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044
2. Food and Drug Association. Prozac Label (PDF). July of 2014.https://web.archive.org/web/20160304035901/http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/018936s102lbl.pdf
3. Aigner M., Treasure J., Kaye W., Kasper S. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders(PDF) // The World Journal of Biological Psychiatry. 2011; 12 (6): 400–43. doi: 10.3109/15622975.2011.602720
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L.Z., Ogawa Y. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // Lancet. 2018; 391 (10128): 1357–1366.doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
5. FullerR.W., Wong D.T., RobertsonD.W. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake // Medicinal Research Reviews. 1991; 11(1), 17–34.doi:10.1002/med.2610110103
6. “Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care | 1-recommendations | Guidance and guidelines | NICE”. Retrieved 26 July 2016
7. Clark M.S., Jansen K., Bresnahan M. Clinical inquiry: How do antidepressants affect sexual function? //The Journal of Family Practice. 2013; 62 (11): 660–1.PMID: 24288712
8. Koda-KimbleM.A., Alldredge B.K. Applied therapeutics: the clinical use of drugs (10th ed.). Baltimore: Wolters Kluwer Health// Lippincott Williams & Wilkins. 2012
9. Bhat V., Kennedy S.H. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome // J Psychiatry Neurosci. 2017; 42 (4): 7–8. PMID: 28639936
10. Huybrechts K.F., Palmsten K., Avorn J., Cohen L.S., Holmes L.B., Franklin J.M. et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects // The New England Journal of Medicine. 2014; 370(25): 2397–407. doi: 10.1056/NEJMoa1312828
11. FDA. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. Published May 2, 2007. Archived 6 January 2016 at the Wayback Machine.
12. Stone M.B., Jones M.L. Clinical Review: Relationship Between Antidepressant Drugs and Suicidality in Adults (PDF). Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). FDA. 2006; 11–74.
13. Brayfield A.Fluoxetine Hydrochloride. Martindale: The Complete Drug Reference. London, UK: Pharmaceutical Press.Published 13 August 2013. Retrieved 24 November 2013.
14. Sommi R.W., Crismon M.L., Bowden C.L. Fluoxetine: a serotonin-specific, second-generation antidepressant // Pharmacotherapy. 1987 Jan-Feb;7(1):1-15. PMID:3554156
15. Perez-Caballero L., Torres-SanchezS., Bravo L., Mico J. A., Berrocoso E. Fluoxetine: a case history of its discovery and preclinical development //Expert Opinion on Drug Discovery. 2014; 9(5), 567–578.doi: 10.1517/17460441.2014.907790
16. Fluoxetine. Medscape.comhttps://reference.medscape.com/drug/prozac-sarafem-fluoxetine-342955
17. Инструкция по применению лекарственного препарата флуоксетин®, согласованная с Минздра-вом России 31.08.2009 г., регистрационный номер рег. №: P N003164/01.
18. Сайт, ссылка: Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products
19. “PROZAC® Fluoxetine Hydrochloride” (PDF). TGA eBusiness Services. Eli Lilly Australia Pty. Limited. 9 October 2013.
20. Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors //Clin Pharmacokinet 1993;24(3):203-20. doi: 10.2165/00003088-199324030-00003
21. Mandrioli R., Forti G.C., Raggi M.A. Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450 // Current Drug Metabolism. 2006; 7(2): 127–33. doi: 10.2174/138920006775541561
22. Fjordside L., Jeppesen U., Eap C.B., Powell K., Baumann P., Brøsen K. The stereoselective metabolism of fluoxetine in poor and extensive metabolizers of sparteine // Pharmacogenetics. 1999; 9(1): 55-60. PMID: 10208643
23. Ring B.J., Eckstein J.A., Gillespie J.S., Binkley S.N., Vanden-Branden M., Wrighton S.A. Identification of the human cytochromes p450 responsible for in vitro formation of R- and S-norfluoxetine // J Pharmacol Exp Ther. 2001; 297(3): 1044-50. PMID: 11356927

24. “PROZAC® Fluoxetine Hydrochloride” (PDF). TGA eBusiness Services. Eli Lilly Australia Pty. Limited. 9 October 2013.

25. “Drug Treatments in Psychiatry: Antidepressants”. Newcastle University School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry. 2005

26. Pérez V., Puiigdemont D., Gilaberte I., Alvarez E., Artigas F., et al. (Grup de Recerca en Trastorns Afectius). Augmentation of fluoxetine’s antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors //Journal of Clinical Psychopharmacology. 2001; 21(1): 36–45. PMID:11199945

27. Brunswick D.J., Amsterdam J.D., Fawcett J., Quitkin F.M., Reimherr F.W., Rosenbaum J.F., Beasley C.M. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during relapse-prevention treatment // Journal of Affective Disorders. 2002; 68(2–3): 243–9. doi:10.1016/s0165-0327(00)00333-5

28. Henry M.E., Schmidt M.E., Hennen J., Villafuerte R.A., Butman M.L., Tran P., et al. A comparison of brain and serum pharmacokinetics of R-fluoxetine and racemic fluoxetine: A 19-F MRS study // Neuropsychopharmacology. 2005: 30(8): 1576–83. doi:10.1038/sj.npp.1300749

29. Burke W.J., Hendricks S.E., McArthur-Miller D., Jacques D., Bessette D., McKillup T., et al. Weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of treatment of major depression: results of a placebo-controlled, randomized clinical trial //Journal of Clinical Psychopharmacology. 2000: 20(4): 423–7. doi:10.1097/00004714-200008000-00006

30. Hamelin B.A., Turgeon J., Vallée F., Bélanger P.M., Paquet F., LeBel M. The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1996: 60(5), 512–521. doi:10.1016/s0009-9236(96)90147-2

31. Stedman C.A.M., Begg E.J., Kennedy M.A., Roberts R., WilkinsonT.J. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2002: 17(4), 187–190.doi:10.1002/hup.394

32. Sallee F.R., DeVane C.L., Ferrell R.E. Fluoxetine-Related Death in a Child with Cytochrome P-450 2D6 Genetic Deficiency // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. 2000: 10(1), 27–34. doi:10.1089/cap.2000.10.27

33. CharlierC., Broly F., Lhermitte M., Pinto E., Ansseau M., Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine //Ther Drug Monit. 2003 Dec;25(6):738-42.

34. Dorado P., Berecz R., Gonzalez A.P., Peas-LLed E. M., LLerena, A. Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions // European Journal of Clinical Pharmacology. 2004: 59(12), 869–873.doi:10.1007/s00228-003-0707-y

35. Lundgren H., Bertilsson L., Kawanishi C., Lundgren S. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study // European Journal of Clinical Pharmacology. 2004: 59(11), 803–807. doi:10.1007/s00228-003-0701-4

36. Shen H., He M.M., Liu H., Wrighton S.A., Wang L., Guo B., Li C. Comparative Metabolic Capabilities and Inhibitory Profiles of CYP2D6.1, CYP2D6.10, and CYP2D6.17 // Drug Metabolism and Disposition. 2007: 35(8), 1292–1300. doi:10.1124/dmd.107.015354

37. Perlis R.H., Mischoulon D., Smoller J.W., Wan Y-J.Y., Lamon-FavaS., Lin K.M., et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment // Biological Psychiatry. 2003: 54(9), 879–883.doi:10.1016/s0006-3223(03)00424-4

38. Illi A., Poutanen O., Setälä-Soikkeli E., Kampman O., Viikki M., Huhtala H., et al. Is 5-HTTLPR linked to the response of selective serotonin reuptake inhibitors in MDD? // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2010: 261(2), 95–102.doi:10.1007/s00406-010-0126-x

39. Hong C.J., Chen T.J., Yu Y. W-Y., Tsai S.J. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder // The Pharmacogenomics Journal. 2005: 6(1), 27–33. doi:10.1038/sj.tpj.6500340

40. Kim H., Lim S.W., KimS., Kim J.W., Chang Y.H., Carroll B.J., Kim D.K. Monoamine Transporter Gene Polymorphisms and Antidepressant Response in Koreans With Late-Life Depression // JAMA. 2006: 296(13), 1609.doi:10.1001/jama.296.13.1609

41. Kim D.K., Lim S.W., Lee S., Sohn S.E., Kim S., Hahn C.G., Carroll B.J. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // NeuroReport. 2000: 11(1), 215–219.doi:10.1097/00001756-200001170-00042

42. Gassó P., Rodríguez N., Mas S., Pagerols M., Blázquez A., Plana M.T., et al. Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients // The Pharmacogenomics Journal. 2014: 14(5), 457–462. doi:10.1038/tpj.2014.12

43. Liu Z., Zhu F., Yao L., Yang C., Xiao L., Zhu J., et al. PDLIM5 gene polymorphisms and short-term antidepressant response in Chinese major depressive disorders // Int J Chin Exp Med. 2013: 6(8); 667-682.PMID: 24040476

44. Gassó P., Rodríguez N., Blázquez A., Monteagudo A., Boloc D., Plana M. T., et al. Epigenetic and genetic variants in the HTR1B gene and clinical improvement in children and adolescents treated with fluoxetine // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2017: 75, 28–34.doi:10.1016/j.pnpbp.2016.12.003

45. Tsai S.J., Liou Y.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y., Chen T.J. Glycogen synthase kinase-3β gene is associated with antidepressant treatment response in Chinese major depressive disorder // The Pharmacogenomics Journal. 2008: 8(6), 384–390. doi:10.1038/sj.tpj.6500486

46. Liu Z., Zhu F., Wang G., Xiao Z., Tang J., Liu W., et al. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders //Neuroscience Letters. 2007: 414(2), 155–158.doi:10.1016/j.neulet.2006.12.013

47. Zou Y.F., Wang F., Feng X.L., Li W.F., Tao J.H., Pan F.M., et al. Meta-analysis of FKBP5 gene polymorphisms association with treatment response in patients with mood disorders //Neuroscience letters. 2010:484(1), 56-61. doi:10.1016/j.neulet.2010.08.019

48. Yang Z., Ma X., Wang Y., Wang J., Xiang B., Wu J., et al. Association of APC and REEP5 gene polymorphisms with major depression disorder and treatment response to antidepressants in a Han Chinese population // General hospital psychiatry. 2012:34(5), 571-577.doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.05.015

49. Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N., et al. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // Neuroreport. 2009:20(12), 1125-1128. doi:10.1097/WNR.0b013e32832eb708

50. Tsai S.J., Hong C.J., Liou Y.J., Yu Y.W.Y., Chen T.J. Plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with major depression and antidepressant treatment response // Pharmacogenetics and genomics. 2008:18(10), 869-875. doi: 10.1097/FPC.0b013e328308bbc0.

51. Licinio J., Dong C., WongM.L. Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response //Archives of general psychiatry. 2009:66(5), 488-496. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.38

7.15. Фармакогенетика циталопрама

Циталопрам (ЦТП)–антидепрессант из группы бициклических производных фталана, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, обладающий выраженным антидепрессивным действием. Основным показаниемк применению ЦТП в РФ является депрессивное расстройство [1].В этом случае ЦТП может расцениваться как один из наиболее эффективных ЛС. Так, в рейтинге Национального института здравоохранения, а также по данным клинического ранжирования,ЦТПпо эффективности занимает пятое место (после миртазапина, эсциталопрама, венлафаксина и сертралина)[2*].*Результаты ранжирования были основаны на данныхмета-анализаCiprianiA. и соавт. (2009 г.) [3]. Для ЦТП также характерен широкий спектр применения. Препарат лицензирован в Великобритании и других европейских странах для терапии панического расстройства (с агорафобией или без нее) [4*].Стоит выделить ряд непрямых показаний*, среди которых-*обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства пищевого поведения, социальная фобия, алкогольная зависимость* [5].

ЦТП был впервые синтезирован в 1972 году химиком Клаусом Бонесо и его исследовательской группой в фармацевтической компании Lundbeck. На рынке он появился лишь спустя 16 лет (Дания, 1989 г.), получивдалее широкое распространение в клинической практике. С 1998 года он допущен к применению в США[6].В настоящее время ЦТПвходит в десятку наиболее частоназначаемых антидепрессантов в странах Европы и США. В 2016 годуЦТП занял 21-еместо по частоте назначения [7].

Среди НР для ЦТП наиболее актуальными являютсясексуальная дисфункция[8], суицидальноеповедение в группе лиц младше 24 лет, серотониновый синдром, глаукома и удлинение интервала QT. Благодаря достижениям фармакогенетики на данный моментсуществует возможность индивидуально оценить предрасположенность к перечисленным НР. Также ЦТП с некоторыми исключениями имеет ряд характерных НР, свойственных классу СИОЗС: бессонница, тошнота, изменение веса (со склонностью к увеличению), повышенный аппетит, потливость, усталость, сухость во рту и диарея [9]. Стоит отметить, чтоЦТП связан с более высоким риском развития аритмии по сравнению с другими СИОЗС [10, 11]. Серия исследований выявила повышенный риск преждевременных родов в период терапии препаратом [12].

Механизм действия

ЦТП оказывает антидепрессивное действие, высокоселективно ингибируя обратный захват серотонина (5-НТ) пресинаптической терминалью, тем самым потенцируя серотонинергическуюнейротрансмиссию в ЦНС. Молекулярной мишенью для ЦТП является, соответственно, транспортер серотонина (SLC6A4), обеспечивающий обратный захват серотонина [13]. ДляЦТПсвойственно значительно меньшее сродство к рецепторам гистамина, ацетилхолина и норэпинефрина, чем таковое у трициклических антидепрессантов.Считается, что антагонизм к перечисленным рецепторам связан с некоторыми холинолитическими, седативными и сердечно-сосудистыми НР [14].Фармакологический профиль препарата характеризуетсяклинически незначимым сродством к 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D_1 и D_2 - рецепторам, гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и бензодиазепиновым рецепторам.

ЦТП и его N-деметилированные метаболиты существуют в виде рацемической смеси. Испытания *invitro* и *invivo* показали, что действие препарата в основном или исключительно обусловлено S-энантиомерами: S-ЦТП и S-деметилЦТП. По своему ингибирующей активности *invitro* S-ЦТП и S-деметилЦТП в 167 и 6,6 раз более эффективны, чем R-энантиомеры, соответственно [15].

Лекарственные формы

ЦПТ выпускают преимущественно в форме гидрооксалата – белого порошка, плохо растворимого в воде. Выпускается в таблетированной форме (в дозировках 10мг, 20мг,40мг), и в виде суспензий(10мг/5мл). Препарат известен также под торговыми названиями Целекса, Ципрамил [16].

Фармакокинетика

Фармакокинетика ЦТП и его метаболитов, S-деметилциталопрама (S-DCT) и S-дидиметилциталопрама (S-DDCT), сходна с таковой у эсциталопрама. 40 мг ЦТП биоэквивалентен 20 мг эсциталопрама[17].После перорального введения ЦТП быстро всасывается, пиковые уровни в плазме регистрируются приблизительно через 1-4 часа, а период полувыведения из плазмы для БМ составляет приблизительно 35 часов после введения. Из-за своей высокой липофильности ЦТП обладает хорошей биодоступностью (приблизительно 80% после перорального приема). Прием пищи не влияет на кинетику

препарата [18]. ЦТП, диметил-ЦТП и дидиметил ЦТП на 80% связаны с белками ПК. Стабильная концентрация в ПКдостигается через 1-2 недели регулярного приема и в 2,5 раза превышает таковую при однократном введении [19].

ЦПТ метаболизируется в печени [20]. Образование R/S-деметил ЦТП катализируется изоферментами CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 [21]. Последующее N-деметилирование до R/S-дидесметилциталопрама опосредуется CYP2D6 [22]. Клиренс R/S-ЦТП является стереоселективным. В исследованиях *invitro* на микросомах печени человека CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 способствуют превращению биологически активного S-энантиомера [18]. Введение рацемических соединений приводит к различным установившимся концентрациям R- и S-стереоизомеров. Также происходит N-окисление и дезаминирование, которые приводят к метаболитам R-S-ЦТП,N-оксида и ЦТП пропионовой кислоты, соответственно [23]. Согласно исследованиям *invitro* и *invivo*, ЦТП и эсциталопрам оказывают минимальное влияние на основные ферменты CYP. ЦТП является слабым ингибитором CYP2D6 и оказывает слабое воздействие или вообще не влияет на CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 [24].

Приблизительно от 12 до 23% пероральной дозы ЦТП выводится в неизменном виде с мочой, и примерно 10% выводится с калом [25].

Фармакогенетика

Для ЦТП существует более изученных 40 маркерных генетических вариантов, оценка которых позволяет прогнозировать эффективность и безопасностьтерапии ЦТП. Выделяют следующие маркеры:

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП (табл. 1): варианты генов изоформцитохромаР450 (*CYP2D19, CYP2D6*);

Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП (табл 2.): варианты генов рецептора серотонина и его переносчика (*HTR2A, HTR1D, SLC6A4*), нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), белка, связывающего циклический аденозинмонофосфатный элемент (*CREB1*).

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП

Выявление изменений в метаболизме ЛС, вызванных генетическими вариантами, имеет решающее значение для прогнозирования уровней ЛС в ПК при лечении *invivo* и реакции пациентов на лечение. Фармакогенетические исследования эффективности и безопасности антидепрессантов сосредоточены на изучении генов, участвующих в механизмах действия или в транспорте/метаболизме антидепрессантов, включая гены цитохромаР450(*CYP450*) [26].

Таблица 1

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP2D6	Цитохром CYP2D6	2549A> del (* 3), 1846G> A (* 4), 1707T> del (* 6), 1023C>T(*17), 2850C>T(*2/*17)100C> T (*4,*10) rs28371725 (*41)	Носительство аллели * 2 ассоциировано с: повышением соотношениядеметилЦТП / N-дидесметилЦТП в ПК высоким риском развития серьезных НР (по сравнению с носительством аллели *1)	27, 28
			Носительство генотипа*1/*4 не ассоциировано со сниженным метаболизмом ЦТП у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению с *1/*1	30
			Носительство генотипа*1/* 2xN не ассоциировано с повышенным метаболизмом по сравнению с носительством генотипа*1/*1	30

Ген	Белок	Вариант	Влияние	Источник
CYP2D6	Цитохром CYP2D6	2549A> del (* 3), 1846G> A (* 4), 1707T> del (* 6), 1023C>T(*17), 2850C>T(*2/*17)100C> T (*4,*10) rs28371725 (*41)	Носительство аллели *4 не ассоциировано с: высоким риском развития непереносимости, эффективностью терапии (по сравнению с носительством аллели *1)	31
			Носительство аллелей*3, *4, *5, *6 не ассоциировано с эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели *1	36
			Носительство генотипа *1/*10 и *10/*10 ассоциировано с уменьшением клиренса по сравнению с носительством генотипа *1/*1	37
			Носительство генотипа*1/*4 связан с повышением AUC по сравнению с *1/*1	38

Ген *CYP2D6* Помимо внешних факторов (табакокурение, лекарственное влияния ингибиторов или активаторов системы цитохрома Р450) скорость метаболизма ЦТП детерминирована генетически, а именно носительством определенных аллельных вариантов *CYP2D6* [27, 28, 30]. На данный момент известно более 60 аллельных вариантов указанного гена [43]. В представленных выше исследованиях (табл. 1) при трансляция некоторых из них получается неактивный или функционально измененный продукт (например, при трансляции аллели *2, *3, *4, *5, *6).Пациенты, имеющие две нефункциональные аллели, могут быть фенотипически классифицированы как ММ, в то время как носители одного или двух функциональных аллелей (*1, *2) классифицируются как БМ. Приблизительно 5–10% европеоидной популяции являются ММ [44, 45]. СБМ имеют две и более функциональные копии гена *CYP2D6* и обладают чрезвычайно высокой ферментативной активностью.Данные аллельные варианты *CYP2D6* ассоциированы со сниженной скоростью метаболизма ТЦП. Показано влияние носительствааллели *2 на значения клиренса препарата [27]. С этим согласуется результат, полученный для соотношения деметилированных метаболитов ЦТП в ПК. Отсюда очевидным представляется развитие дозозависимых НР, обусловленных накоплением до токсичных концентраций препарата у ММ [28].

Среди европеоидной популяции аллель*CYP2D6**4 является наиболее распространенным (частота ~20%) и представляет наиболее частый нефункциональный аллель в фенотипе ММ [43]. Для ЦТП определена ассоциацияносительства данной аллели с лучшим терапевтическим ответом на препарат [31], в то же время, носительствоэтой аллели может привести к НР и непереносимости препарата.Вместе с тем, получен ряд отрицательных результатов: не установлено влияние носительства ряда аллелей (с 3* по 6*) на эффективность терапии [36]. В этом случае более информативным может оказаться оценка генотипа. Установлена ассоциация носительства генотипов *1/*10 и *10/*10 с значительным снижением клиренса ЦТП [37].

Ген*CYP2C19* Носительство аллельных вариантов*CYP2C19* оказывают влияние на фармакокинетику ЦТП [29, 35, 40]. Пациенты, характеризующиеся как ММ, имеют дефектный аллель *2 или *3, носительство которого ассоциировано с замедленной скоростью образования деметил ЦТП и других метаболитов по сравнению с быстрыми метаболизаторами (БМ) (*1/*1). Такие пациенты более склонны к развитиюНР и повышению концентрации ЦТП в ПК [29-35]. Наиболее неоднозначным среди представленных исследований оказалось влияние метаболического фенотипа на эффективность терапии ЦТП. Не удалось подтвердить ассоциацию носительства аллельных вариантов *CYP2C19* с терапевтическим ответом на ЦТП [31, 36].Носительство аллели*CYP2C19**17 ассоциировано с большей активностью данной изоформыцитохрома. Установлена низкая эффективность терапии ЦТП у носителей генотипа, имеющего одну или две аллели *17[41].

2) Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП

Ген *BDNF* Нейротрофическому фактор мозга (BDNF) отводится ключевая роль в этиологии аффективных расстройств [46]. С целью изучения влияние вариантов гена *BDNF* на па-

Таблица 2.

Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности терапии ЦТП

Ген	Белок	Вариант	Результат	Источник
BDNF	Нейротрофический фактор мозга	rs7124442	Носительство генотипа TTассоциировано с низкой эффективностью терапии	46
		rs6265	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
		rs7103411	Носительство генотипа TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
FKBP5	Белок FKBP51	rs352428	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели G[1]	47
		rs9380524	Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллелиC[1]	
SRP19	Частица распознавания сигнала	rs495794	НосительствоаллелиC -нет ассоциации с эффективностью терапии	48
			Носительство аллели C ассоциировано свысоким риском развития HP[2]по сравнению с носительством аллели T	49
			Носительство аллели C – нет ассоциации	50
GSK3B	киназагликогенсинтазз 3	rs334558	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллелиA	51
GRK5	G протеин-связанная рецепторная киназа 5	rs915120	Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллелиT[1]	52
RFK	Рубофлавинкиназа	rs11144870	Носительство аллели T ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели C	
CRHR2	рецепторрилизинг-гормонакортикотропина 2	rs2270007	Носительство генотипа CC и CG ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа GG	53
GLDC	Глицин декарбоксилаза	rs10975641	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллелиC	54
HTR2A	5-HT_{2A}рецептор	rs6313	НосительствогенотипаAA ассоциировано с низкимриском развитиятахикардии	55
ERICH3	БелокERICH3	rs696692	Нет ассоциации с эффективностью терапии	56
		rs11580409	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллелиC	
TSPAN5	Тетраспанин 5	rs11947402	Нет ассоциации с эффективностью	
COL26A1	коллаген типа XXVI альфа 1 цепь	rs17135437	Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском развития HP, связанных с органами чувств, по сравнению с носительством аллели C	57
		rs16965962	Носительство аллели A ассоциировано с высоким риском развития HP по сравнению с носительством аллели C	
PAPLN	папилин, протеогликаноподобный сульфатированный гликопротеин	rs11628713	Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском появления суицидальных мыслей по сравнению с носительством аллели C	58
GRIA3	глутамат-ионотропный рецептор субъединицы 3	rs4825476	Носительство аллели G ассоциировано с высоким риском появления суицидальных мыслей	59
HTR1D	5-HT_{1D}рецептор	rs6296	Носительство генотипа CC ассоциировано с высоким риском появления возбуждения	60
NEDD4L	NEDD4 Like E3 Ubiquitin Протеин-лигаза	rs520210	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели G	61

НД	НД	rs12054895	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели G	63
CREB1	Белок 1, связывающий чувствительный элемент цАМФ	rs7569963	Носительство аллели A ассоциировано с низким риском суицидального поведения по сравнению с носительством аллели G	62
		rs4675690	Носительство аллели T ассоциировано с высоким риском возникновения суицидального поведения по сравнению с носительством аллели C	
SLC6A4	Переносчик серотонина	SLC6A4 HTTLPRIL – длинная аллель rs25531T SLC6A4 HTTLPR S короткаяаллельг s25531C	Носительство аллели S ассоциировано с высоким риском развития НР	49
			Носительство генотипаSS ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с генотипами LS и LL	64
			Носительство генотипаLLассоциировано с высокой эффективностью терапии	48, 50
			Носительство генотипаLLассоциировано с низким риском развития НПР	65

i. Результат получен на 8 неделе терапии
ii. У пациентов с деменцией

тогенез депрессивных расстройств и выраженность терапевтического ответа на ЦТП, была исследована ассоциация трех полиморфных вариантов: rs7103411, rs6265 (Val66Met) и rs7124442 с ответом на монотерапию ЦТП. Установлена значимая ассоциацияносительства генотипаTT (rs7124442 и rs7103411)с низкой эффективностью терапии ЦТП.Аналогичный результат был получен для генотипа CC (rs6265). Тем не менее, анализ STAR*D не дал значимых результатов ни по одному из десяти маркеров. Авторы указывают, что их результаты не подтверждают однозначную связь между носительством ОНВ*BDNF* и характером ремиссии при терапии ЦТП, однако носительство данныхОНВ может расцениваться как предрасполагающие факторы [46].

Ген*SLC6A4*кодирует белок-переносчик серотонина. Основные варианты гена, носительство которых имеет влияние на характер терапевтического ответа на ЦТП, представляют собой вставку или делецию 44 пар нуклеотидов в промоторном регионе гена. Установлена ассоциация с выраженностью терапевтического ответа на антидепрессанты: носители длинной аллели (L) *5-HTTLPR* показывалиболее выраженный терапевтический ответ, чем гомозиготы по короткой аллели (S) [66]. Большинство приведенных исследований для ЦТП подтверждают указанную закономерность [48, 64, 65].Особым случаем является фармакотерапия поведенческих симптомов деменции у группы пожилых пациентов. Соотношение риск/польза при этом подвергается сомнению: антипсихотики IIгенерации плохо переносятся пациентами, а эффективность альтернативных методов лечения, например, ЦТП не определены. В этом случае превентивное определение эффективности и безопасности терапии становится принципиально важным. Так, для гомозиготных носителей аллели S было характерно раннее появление и большая выраженность НР при терапии ЦТП, что приводило к прекращению курса терапии [49]. Эти результаты были получены после исключенияиз анализапациентов афро-американскогопроисхождения, у которых эффект носительства данной аллели влияния на выраженность НР не имел.

Гены изоформ рецептора серотонина (*HTR2A и HTR1D*)Ген *HTR2A* кодирует 5-HT_{2A} рецепторы, которые рассматриваются в качестве значимых кандидатов модификации антидепрессивного ответа. Несмотря на множество генетических исследований, роль генетической изменчивости *HTR2A* в норме и патологии остается неопределенной.Для изучения регуляторных вариантов*HTR2A*, исследовательскаягруппа под руководствомRyanM. Полностью секвенировала транскриптомы из 10 областей ГМ человека с параллельным секвенированием РНК. В анализ было включено более 10 промоторных вариантов. Установлена ассоциация носительства генотипа AA (rs6316) свысоким риском развития НР при терапии ЦТП по сравнению с носительством генотипа GG [55].

Фармакогенетический подход к персонализированному подбору психофамакотерапииособенно актуален в терапии пациентов молодого возраста из-за высокого суицидального риска в данной группе, связанного с терапиейЦТП. Был

проведен анализ ассоциации носительства генетических вариант в трех генах (*HTR2A, HTR1D, HTR2C*). Пациенты с генотипом CC (rs6296) *HTR1D*демонстрировали большее возбуждение и тревогу по сравнению с носителями генотипа CG и GG. Предполагается, что возбуждение может быть предрасполагающим фактором суицидального поведения [60]. Среди прочих маркеров суицидального риска уже в группе взрослых пациентов стоит выделить полиморфные варианты rs11628713 (ген *PAPLN*) [58] и rs4825476 (ген *GRIA3*).

Ген *CREB1* Установлено, что белок, связывающий циклический аденозинмонофосфатный элемент (*CREB1*), вовлечен как в механизмы развития антидепрессивного эффекта, так и ассоциирован с риском возникновения суицидального поведения. Ген*CREB1*рассматривается в качестве гена-кандидата в отношении риска развития ЦТП-индуцированного суицида. Из 5 исследованныхполиморфных варианта ни один из них не оказался в значительной степени связан с суицидальным поведением, возникающим при терапии в целом. Тем не менее, для 2 из них авторы выявили, что среди 539 мужчин эти 2 ОНВбыли в значительной степени связаны с впервые возникшими суицидальными мыслями и тенденциями.Установлено, что носительство аллелиGOHB rs7569963 и аллели T rs4675690 гена*CREB1*ассоциировано с высоким риском суицидального поведения при терапии ЦТП [62].

Остальные маркеры, представленные в таблице 2 имеют на данный момент относительно низкий уровень доказательности, являясь, тем не менее, перспективными для дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cipriani A., Purgato M., Furukawa T.A., Trespidi C., Imperadore G., Signoretti A. et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; doi:10.1002/14651858.cd006534.pub2.
2. National Clinical Practice Guideline. Depression: The treatment and management of depression in adults // National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2017. – 410 p. https://providers.kaiserpermanente:info_assets/cpp_cod/cod_depression_guideline_0712.pdf. Published 2019. Accessed September 13, 2019.
3. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Higgins JP., Churchill R. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // The Lancet. 2009; 373(9665): 746–758. doi:10.1016/s0140-6736(09)60046-5.
4. UrządRejestracjiProduktówLeczniczych, Wyrobów-MedycznychiProduktówBiobójczych (Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocides) “Archived copy” (PDF). Archivedfromtheoriginal (PDF) on 5 November 2013. Retrieved 24 September 2013.
5. Citalopram Hydrobromide Monograph for Professionals - Drugs.com. Drugs.com. https://www.drugs.com/monograph/citalopram-hydrobromide.html. Published 2019. Accessed September 13, 2019.
6. Moore N., Verdoux H., Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder // International clinical psychopharmacology. 2005; 20(3): 131-7. doi:10.1097/00004850-200505000-00002.
7. Sean P. Kane B. The Top 300 of 2019. Clincalc.com. https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx. Published 2019. Accessed September 13, 2019.
8. Bala A., Nguyen H.M.T., Hellstrom W.J.G. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review // Sexual Medicine Reviews. 2018; 6(1): 29–34. doi:10.1016/j.sxmr.2017.07.002.
9. Celexa (citalopram hydrobromide) Tablets/Oral Solution (PDF). Prescribing Information. Forest Laboratories, Inc. Accessdata.fda.gov. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020822s037,021046s015lbl.pdf. Published 2019. Accessed September 13, 2019.
10. Qirjazi E., McArthur E., Nash D.M., Dixon S.N., Weir M.A., Vasudev A. Risk of Ventricular Arrhythmia with Citalopram and Escitalopram: A Population-Based Study // PLOS ONE. 2016; 11 (8): e0160768. doi:10.1371/journal.pone.0160768.
11. Girardin F.R., Gex-Fabry M., Berney P., Shah D., Gaspoz J.M., Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study // The American Journal of Psychiatry. 2013; 170(12): 1468–1476. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12060860.
12. Ross L.E., Grigoriadis S., Mamisashvili L., Vonderporten E.H., Roerecke M., Rehm J. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. 2013; 70(4): 436–443. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.684.
13. Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway // Pharmacogenetics and Genomics. 2011; 21(11):769-772.
14. doi: 10.1097/FPC.0b013e328346063f.
15. FDA Label. S3-us-west-2.amazonaws.com. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00215.pdf?1548977283. Published 2019. Accessed September 13, 2019.
16. Hyttel J., Bøgesø K.P., Perregaard J., Sánchez C. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer // Journal of Neural Transmission. 1992; 88(2): 157–160. doi:10.1007/bf01244820.
17. Milne R.J., Goa K.L. Citalopram // Drugs. 1991; 41(3): 450-77. doi:10.2165/00003495-199141030-00008.
18. Burke W.J. Escitalopram // Expert Opinion on Investigational Drugs. 2002; 11(10): 1477–1486. doi:10.1517/13543784.11.10.1477.

19. Rocha A., Marques M.P., Coelho E.B., Lanchote V.L. Enantioselective analysis of citalopram and demethylcitalopram in human and rat plasma by chiral LC-MS/MS: Application to pharmacokinetics // Chirality. 2007; 19(10): 793–801. doi:10.1002/chir.20452.

20. Citalopram Pathway. PharmGKB. https://www.pharmgkb:pathway/PA164713429. Published 2019. Accessed September 13, 2019.

21. Pollock B.G. Citalopram: a comprehensive review // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2001; 2(4): 681-698. doi:10.1517/14656566.2.4.681.

22. Sidhu J., Priskorn M., Poulsen M., Segonzac A., Grollier G., Larsen F. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans // Chirality. 1997; 9(7): 686–692. doi:10.1002/(sici)1520-636x(1997)9:7<686::aid-chir9>3.0.co;2-5.

23. Olesen O.V., Linnet K. Studies on the Stereoselective Metabolism of Citalopram by Human Liver Microsomes and cDNA-Expressed Cytochrome P450 Enzymes // Pharmacology. 1999; 59(6): 298–309. doi:10.1159/000028333.

24. Berzas-Nevado J.J., Villaseñor-LLerena M.J., Guiberteau-Cabanillas C., Rodríguez-Robledo V. Enantiomeric screening of racemic citalopram and metabolites in human urine by entangled polymer solution capillary electrophoresis: An innovatory robustness/ruggedness study // ELECTROPHORESIS. 2006; 27(4): 905–917. doi:10.1002/elps.200500413.

25. Burke, W. J. Escitalopram // Expert Opinion on Investigational Drugs. 2002; 11(10): 1477–1486. doi:10.1517/13543784.11.10.1477.

26. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs // International Clinical Psychopharmacology. 1996; 11(1):5-11. PMID 8732438.

27. Fabbri C., Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications // Current psychiatry reports. 2015; 17(7): 50. doi:10.1007/s11920-015-0594-9.

28. Sindrup S.H., Brøsen K., Hansen M.G., Aaes-Jørgensen T., Overø K.F., Gram L.F. Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms // Therapeutic drug monitoring. 1993; 15(1): 11-7. doi:10.1097/00007691-199302000-00002.

29. Baumann P., Nil R., Souche A., Montaldi S., Baettig D., Lambert S. et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation // Journal of clinical psychopharmacology. 1996; 16(4): 307-314. PMID 8835706.

30. Fabbri C., Tansey K.E., Perlis R.H., Hauser J., Henigsberg N., Maier W. et al. Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies // European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2018, 28(8): 945-954. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.05.009.

31. Carlsson B., Olsson G., Reis M., Wålinder J., Nordin C., Lundmark J. et al. Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents // Therapeutic drug monitoring. 2001;23(6): 658–664. doi:10.1097/00007691-200112000-00011.

32. Mrazek D.A., Biernacka J.M., O'Kane D.J., Black J.L., Cunningham J. M., Drews M.S. et al. CYP2C19 variation and citalopram response // Pharmacogenetics and genomics. 2011; 21(1): 1–9. doi:10.1097/fpc.0b013e328340bc5a.

33. Herrlin K., Yasui-Furukori N., Tybring G., Widén J., Gustafsson L.L., Bertilsson L. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes // British journal of clinical pharmacology. 2003; 56(4): 415–421. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01874.x.

34. Yu B-N. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19 // Drug Metabolism and Disposition. 2003; 31(10): 1255–1259. doi:10.1124/dmd.31.10.1255.

35. Rudberg I., Hendset M., Uthus L.H., Molden E., Refsum H. Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram) // Therapeutic drug monitoring. 2006; 28(1): 102–105. doi:10.1097/01.ftd.0000189899.23931.76.

36. Yin O.Q., Wing Y.-K., Cheung Y., Wang Z.-J., Lam S.-L., Chiu H.F., Chow M.S. Phenotype-genotype Relationship and Clinical Effects of Citalopram in Chinese Patients // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2006; 26(4): 367–372. doi:10.1097/01.jcp.0000227355.54074.14.

37. Peters E.J., Slager S.L., Kraft J.B., Jenkins G.D., Reinalda M.S., McGrath P.J., Hamilton S.P. Pharmacokinetic Genes Do Not Influence Response or Tolerance to Citalopram in the STAR*D Sample // PLoS ONE. 2008; 3(4): e1872. doi:10.1371/journal.pone.0001872.

38. Chen B., Xu Y., Jiang T., Feng R., Sun J., Zhang W. et al. Estimation of CYP2D6*10 genotypes on citalopram disposition in Chinese subjects by population pharmacokinetic assay // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2013; 38(6): 504–511. doi:10.1111/jcpt.12029.

39. Fudio S., Borobia A.M., Piñana E., Ramírez E., Tabarés B., Guerra P. e al. Evaluation of the influence of sex and CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in the disposition of citalopram // European Journal of Pharmacology. 2010; 626(2-3): 200–204. doi:10.1016/j.ejphar.2009.10.007.

40. Grasmader K., Verwohlt P., Rietschel M., Dragicevic A., Muller M., Hiemke C. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting // European Journal of Clinical Pharmacology. 2004; 60(5). doi:10.1007/s00228-004-0766-8.

41. De Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // The Pharmacogenomics Journal. 2011; 11(5): 359–367. doi:10.1038/tpj.2010.39.

42. Chang M., Tybring G., Dahl M.-L., Lindh J. D. Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphisms on Citalopram/Escitalopram Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis // Clinical Pharmacokinetics. 2014; 53(9): 801–811. doi:10.1007/s40262-014-0162-1.

43. De Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // The Pharmacogenomics Journal. 2010; 11(5): 359–367. doi:10.1038/tpj.2010.39.

44. Cypalleles.ki.se. http://www.cypalleles.ki.se. Published 2019. Accessed September 13, 2019.

45. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics 2002; 3: 229–43. doi:10.1517/14622416.3.2.229.

46. Gaedigk A., Blum M., Gaedigk R., Eichelbaum M., Meyer U.A. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism // Am J Hum Genet. 1991; 48: 943–50. PMID: 1673290.

47. Domschke K., Lawford B., Laje G., Berger K., Young R., Morris P. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response // The International Journal of Neuropsychopharmacology. 2009; 13(01): 93. doi:10.1017/s1461145709000030.

48. Ellsworth K.A., Moon I., Eckloff B.W., Fridley B.L., Jenkins G.D. et al. FKBP5 genetic variation // Pharmacogenetics and Genomics. 2013; 23(3): 156–166. doi:10.1097/fpc.0b013e32835dc133.

49. Mrazek D.A., Rush A.J., Biernacka J.M., O'Kane D.J., Cunningham J.M., Wieben E.D. et al. SLC6A4 variation and citalopram response // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2009; 150B(3): 341–351. doi:10.1002/ajmg.b.30816.

50. Dombrovski A.Y., Mulsant B.H., Ferrell R.E., Lotrich F.E., Rosen J.I., Wallace M. et al. Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms // International Clinical Psychopharmacology. 2010; 25(1): 37–45. doi:10.1097/yic.0b013e328333ee10.

51. Shiroma P.R., Drews M.S., Geske J.R., Mrazek D.A. SLC6A4 Polymorphisms and Age of Onset in Late-life Depression on Treatment Outcomes with Citalopram: A Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Report // The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2014; 22(11): 1140–1148. doi:10.1016/j.jagp.2013.02.012.

52. Tsai S.-J., Liou Y.-J., Hong C.-J., Yu Y.W-Y., Chen T-J. Glycogen synthase kinase-3β gene is associated with antidepressant treatment response in Chinese major depressive disorder // The Pharmacogenomics Journal. 2008; 8(6): 384–390. doi:10.1038/sj.tpj.6500486.

53. Ji Y., Biernacka J.M., Hebbring S., Chai Y., Jenkins G.D., Batzler A. et al. Pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitor treatment for major depressive disorder: genome-wide associations and functional genomics // The Pharmacogenomics Journal. 2012; 13(5): 456–463. doi:10.1038/tpj.2012.32.

54. Papiol S., Arias B., Gastó C., Gutiérrez B., Catalán R., Fañanás L. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment // Journal of Affective Disorders. 2007; 104(1-3): 83–90. doi:10.1016/j.jad.2007.02.017.

55. Ji Y., Hebbring S., Zhu H., Jenkins G.D., Biernacka J., Snyder K. et al. Glycine and a Glycine Dehydrogenase (GLDC) SNP as Citalopram/Escitalopram Response Biomarkers in Depression: Pharmacometabolomics-Informed Pharmacogenomics // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2010; 89(1): 97–104. doi:10.1038/clpt.2010.250.

56. Smith R.M., Papp A.C., Webb A., Ruble C.L., Munsie L.M., Nisenbaum L.K.et al. Multiple Regulatory Variants Modulate Expression of 5-Hydroxytryptamine 2A Receptors in Human Cortex // Biological Psychiatry. 2013; 73(6): 546–554. doi:10.1016/j.biopsych.2012.09.028.

57. Gupta M., Neavin D., Liu D., Biernacka J., Hall-Flavin D., Bobo W.V. et al. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics // Molecular Psychiatry. 2016; 21(12): 1717–1725. doi:10.1038/mp.2016.6.

58. Adkins D.E., Clark S.L., Åberg K., Hettema J.M., Bukszár J., McClay J.L. et al. Genome-wide pharmacogenomic study of citalopram-induced side effects in STAR*D // Translational Psychiatry. 2012; 2(7): e129–e129. doi:10.1038/tp.2012.57.

59. Laje G., Allen A.S., Akula N., Manji H., John Rush A., McMahon F.J. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients // Pharmacogenetics and Genomics. 2009; 19(9): 666–674. doi:10.1097/fpc.0b013e32832e4bcd.

60. Laje G., Paddock S., Manji H., Rush A.J., Wilson A.F., Charney D. et al. Genetic Markers of Suicidal Ideation Emerging During Citalopram Treatment of Major Depression // American Journal of Psychiatry. 2007; 164(10): 1530–1538. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06122018.

61. Amitai M., Kronenberg S., Carmel M., Michaelovsky E., Frisch A., Brent D. et al. Pharmacogenetics of citalopram-related side effects in children with depression and/or anxiety disorders // Journal of Neural Transmission. 2016; 123(11): 1347–1354. doi:10.1007/s00702-016-1585-7.

62. Antypa N., Drago A., Serretti A. Genomewide interaction and enrichment analysis on antidepressant response // Psychological Medicine. 2013; 44(04): 753–765. doi:10.1017/s0033291713001554.

63. Perlis R.H., Purcell S., Fava M., Fagerness J., Rush A J., Trivedi M.H. et al. Association Between Treatment-Emergent Suicidal Ideation With Citalopram and Polymorphisms Near Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein in the STAR*D Study // Archives of General Psychiatry. 2007; 64(6): 689. doi:10.1001/archpsyc.64.6.689.

64. Uher R., Tansey K.E., Henigsberg N., Wolfgang M., Mors O. et al. Common Genetic Variation and Antidepressant Efficacy in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Genome-Wide Pharmacogenetic Studies // American Journal of Psychiatry. 2013; 170(2): 207–17. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12020237.

65. Arias B., Catalán R., Gastó C., Gutiérrez B., Fañanás L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study // Journal of clinical psychopharmacology. 2003; 23(6): 563-7. doi:10.1097/01.jcp.0000095350.32154.73.

66. Hu X-Z., Rush A.J., Charney D., Wilson A.F., Sorant A.J.M., Papanicolaou G.J. et al. Association Between a Functional Serotonin Transporter Promoter Polymorphism and Citalopram Treatment in Adult Outpatients With Major Depression // Archives of General Psychiatry. 2007; 64(7): 783. doi:10.1001/archpsyc.64.7.783.

67. Huezo-Diaz P., Uher R., Smith R., Rietschel M., Henigsberg N., Maruši˘ A. et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene // The British Journal of Psychiatry. 2009; 195(1): 30-8. doi:10.1192/bjp.bp.108.062521.

7.16. Фармакогенетика эсциталопрама

Эсциталопрам (ЭЦП) – селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), биологически активный S-энантиомерциталопрама, известный также под торговым названием Ципралекс. Входит в четверку наиболее эффективных антидепрессантов [1]. В период доклинических испытаний, вместо ожидаемого двукратного увеличения активности, ЭЦП *invitro* и *invivo* оказался активнее своего предшественника более чем в два раза [2]. Первоначально предполагалось, что R-циталопрам просто не обладает биологической активностью, однако в настоящее время стало известно, что он подавляет эффект ЭЦП, являясь его субстратным конкурентном [3]. Данный препарат был разработан совместно датской фармацевтической компанией H. LundbeckA/S и ForestLaboratories, Inc, в последующем одобрен для лечения депрессии [4], панических расстройств (в т.ч. агорафобии) [5] и обсессивно-компульсивного расстройства [6].

ЭЦП в диапазоне дозировок 10–20 мг/сутки хорошо переносится [7], чаще всего у пациентов регистрируются следующие НР: сексуальная дисфункция (более 40%) и тошнота. Данные НР являются основной причиной отказа от терапии [8].В последнюю декаду ЭЦП стал самым назначаемым антидепрессантом из группы СИОЗС[9]. Для ЭЦП характерен сложный механизм биотрансформации, при этом эффективность терапии и спектр НР во многом определены способностью пациента достигать и поддерживать концентрацию препарата в терапевтическом диапазоне. На данный момент определены группы пациентов, требующих значительно меньшую или же, наоборот, большую дневную дозировку ЭЦП.

Механизм действия

ЭЦП оказывает высокоселективное, дозозависимое, ингибирующее действие по отношению к переносчику серотонина (SERT). Его антидепрессивное действиеобусловлено повышением активности серотонинергической системы [10]. Радиоизотопный анализ показал, что ЭЦП обладает большей селективностью по отношению к SERT по сравнению с другими препаратами из группы СИОЗС [11]. Высокая эффективность ЭЦП обусловлена способностью связываться с двумя сайтами SERT: высокоаффинным сайтом связывания (или первичным), который контролирует обратный захват серотонина и сайтом связывания, обладающим низким сродством к ЭЦП (аллостерическим). Считается, что аллостерическое действие стабилизирует и продлевает период связывания ЭЦП с первичным сайтом [12].

Invitro ЭЦП показал незначительное сродство к адренергическим, дофаминергическим, серотонинергическим и мускариновым рецепторам [13]. ЭЦП активирует глутаматергические нейроны, оказывая влияние на когнитивные функции [14]. При длительной терапии ЭЦП выявлено повышение концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF) в лобной коре и гиппокампе [15]. Далее было установлено, что у пациентов с депрессией после курса монотерапии ЭЦП концентрация BDNF в ПК также нормализовалась [16]. Доклинические исследования выявили положительное влияние ЭЦП на нейрогенез [3]. Также известно о регуляторной способности препарата: ЭЦП способен нормализовать активность синаптических сигнальных белков [17]. После курса лечения ЭЦП достигается стабильное увеличение плотность 5-HT_{1A}-рецепторов в миндалевидном теле и гиппокампе [18], обуславливая стойки антидепрессивный эффект [19]. ЭЦП способен дополнительно снижать концентрации дофамина и норадреналина в мезолимбической системе путем активации рецепторов 5-HT_2 [20], что является основной причиной расстройств сексуальной сферы (SD) [21].

Лекарственные формы

ЭЦП-оксалат - липофильное вещество, слабо растворимое в воде. Выпускается в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой, в дозировке 5 мг, 10 мг, 20 мг [22]. Торговые наименования: «Эсциталопрам», «Эйсипи», «Мирацитол», «Ципралекс» (Канада, Дания), «Селектра» (Германия, Исландия), «Санципам», «Ленуксин» (Польша), «Лексапро» (США), «Элицея» (Словения).

Фармакокинетика

Фармакокинетика ЭЦП и его метаболитов, S-деметилциталопрама (S-DCT) и S-дидиметилциталопрама (S-DDCT), сходна с таковой у циталопрама. ЭЦП в количестве 20 мг биоэквивалентен 40 мг циталопрама [23]. Препарат быстро всасывается после приема внутрь [23]. Биодоступность составляет приблизительно 80% [24]. Максимальная концентрация (C_{max}) в ПК

достигается спустя 3-4 часа после однократного приема внутрь. У пациентов в возрасте 12-17 лет C_{max} может быть увеличена на 26%. ЭЦП связан с белками ПК на 55% [25]. Стабильная концентрация в ПК достигается спустя 7–10 дней после начала приема. Фактор накопления для ЭЦП находится в диапазоне от 2,3 до 2,6. Максимальная концентрация в ПК при постоянном приеме оказывается выше [26]. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата [25].ЭЦП метаболизируется в печени [10]. N-деметилирование ЭЦП с образованием S-деметилциталопрама катализируется CYP3A4, CYP2C19 и, в меньшей степени, CYP2D6 [28]. Дальнейшее деметилированиеS-деметилциталопрамав S-дидиметилцита лопрамкатализируется CYP2D6. Далее происходит дезаминирование и дегидрирование до производного пропионовой кислоты, а также конъюгация с глюкуроновой кислотой [29].

Период полувыведения препарата варьирует в зависимости от метаболического профиля пациента от 27 до 32 часов, что соответствует однократному суточному приему препарата [30]. У пожилых пациентов период полувыведения увеличен примерно на половину, тогда как C_{max} не изменяется. У индивидов с пониженной функцией печени период полувыведения в два раза выше, а значения клиренса ниже на 37% по сравнению со здоровыми индивидами [31]. Экскреция метаболитов через почки является основным путем выведения препарата из организма, при этом небольшая часть выделяется с фекалиями и только 8-10 % выводится без изменений [32].

Предположительно, основным путем метаболизма ЭЦП в тканях ГМ является процесс образования пропионата-ЭЦП, который включает два этапа: дезаминирование, опосредованное моноаминоксидазой (МАО-А и МАО-В), и последующее окисление альдегидоксидазой (АО) [33].

Фармакогенетика

На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления поиска фармаогенетических маркеров эффективности и безопасности.

Фармакогенетическиемаркерыфармакокинетики ЭЦП(табл. 1): геныизоформцитохрома Р450 (*CYP2D19, CYP2D6, CYP1A2*);

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЭЦП(табл. 2): геныизоформ рецептора серотонина (*HTR2C, HTR2A, HTR1B*), рецептора GPCR (*GRK5*), рибофлавин-фосфокиназы (*RFK*), нейротрофического фактора мозга или NTRK2 (*BDNF*),глициндегидрогеназы (*GLDC*), костного морфогенетического белка-5 (*BMP5*), ERICH3-белка (*ERICH3*), тетраспанина-5 (*TSPAN5*), FKBP5-белка (*FKBP51*), FZD3-белка (*FZD3*) и интерлейкина-11 (*IL11*).

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЭЦП

Фармакогенетические исследования эффективности антидепрессантов и побочных эффектов сосредоточены на генах, участвующих в механизмах действия или в транспорте/метаболизме антидепрессантов, включая гены ферментов системы цитохромаР450(*CYP450*)[34].

Ген *CYP2C19*CYP2C19 является основной изоформой CYP450, ответственной за метаболизм циталопрама и ЭЦП. Генетическая изменчивость *CYP2C19* достоверно коррелирует с концентрацией ЭЦП в ПК, соответственно генотипы, которые кодируют более активные формы фермента CYP2C19, связаны с более низким уровнем ЭЦП и более высоким соотношением метаболит/ЛС.Наблюдаемая связь между генотипом *CYPC19*и сывороточными концентрациями антидепрессанта не приводит к различиям в ответена терапию ЭЦП [42]. Более 20 полиморфных вариантов описаны для *CYP2C19*. Метаболические фенотипы CYP2C19 представлены ММ, ПМ, БМ и СБМ [36]. ММ являются носителями 2 неактивных аллелей (комбинации аллелей *2, *3, *4, *6, *8), ПМ - одну активную и одну неактивную аллели (например, аллельные комбинации *1/*2, *1/*3), БМ - две активные аллели (аллельные комбинации *1/*1, *1/*17), СБМ- вариантные аллели, обуславливающие повышенный метаболизм (аллельная комбинация *17/*17 [36, 43, 44].*CYP2C19 *2* (rs4244285) характеризуется одной нуклеотидной заменой, которая приводит к преждевременному стоп-кодону и, следовательно, не кодирует активный фермент CYP2C19 [45]. Это основной неактивный аллельный вариант у европейцев имеет частоту аллелей около 15% [46]. Вариант *CYP2C19* *3 (rs4986893) составляет значительную долю фенотипа ММ у азиатов [47], тогда как у европеоидов он практически отсутствует.Фенотип ММ встречается у 13–23% азиатов [48].*CYP2C19 *2* и *CYP2C19 *3* вместе составляют большинство аллелей ММ [49].

Высокие концентрации ЭЦП регистрируются у ММ (*CYP2C19*2, rs4244285), что повышает риск развития НР. УСБМ (*CYP2C19*17) вследствие снижения концентрации препарата происходит снижение эффективности терапии ЭЦП. По сравнению с БМ (*CYP2C19* *1) у ММ высокая эффективность терапии ЭЦП и более высокие показатели ремиссии, а также более высокий риск развития НР со стороны ЖКТ, ЦНС, а также сексуальной дисфункции. Другие

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЭЦП

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
CYP2C19	Цитохром CYP2C19	Мажорныйтип (*1) 681G>A (*2), 636G>A (*3), 1A>G (*4), 1297C>T (*5), 395G>A (*6), -806C>T (*7), 358T>C (*8), *17	Носительство генотипа *1/*1 ассоциировано с увеличением клиренса и скорости метаболизма по сравнению с носительством аллелей *2, *3, *4.	35, 36
			Носительство генотипа *1/*1 ассоциировано с уменьшением клиренса и скорости метаболизма по сравнению с носительством генотипа *1/*17, *17/*17	
		CYP2C19 *2 rs4244285 681G>A	Носительствоаллели *2 ассоциировано со снижением толерантности к ЭЦП, особенно в сочетании с аллелями *2, *3, *4, *6, *8 по сравнению с CYP2C19 *1/*1	37, 38
		CYP2C19*3 rs4986893 636G>A	Носительство генотипаАА и AG ассоциировано с повышенной концентрацией ЭЦП в ПК по сравнению с носительством генотипа GG	
			Носительствоаллели *3 ассоциировано со снижением толерантности к ЭЦП, особенно в сочетании с аллелями *2, *3, *4, *6, *8 по сравнению с носительствомCYP2C19 *1/*1	
		CYP2C19 *17 rs12248560 -806C4>T -3402C4>T rs11188072	Носительство генотипа СС ассоциировано с меньшей скоростью метаболизма по сравнению с носительством генотипа ТТ или СТ	
		CYP2C19*4 rs28399504	Носительствоаллели *4 ассоциировано со снижением толерантности к ЭЦП в сочетании с *3, *4, *6, *8 по сравнению с CYP2C19 *1/*1	
		rs1065852 188 C>T *10	Носительство генотипа АА ассоциировано с низкой эффективностью терапии	39
CYP2D6	Цитохром CYP2D6	2549A> del (* 3), 1846G> A (* 4), 1707T> del (* 6), 1023C>T(*17), 2850C>T(*2/*17)100C> T (*4,*10) rs28371725 (*41)	Носительство генотипа *1/*1, *1/*2, *2/*2 ассоциировано с низкой эффективностью терапии	36, 38
			Носительство генотипа *1/*1, *1/*2, *2/*2 ассоциировано с высокой концентрацией в ПК по сравнению с *3, *4, *5, *6 или с *10, *17, *41	
		CYP2D6 *4 rs3892097	Носительство генотипа ТТ (CYP2D6 *4/*4) ассоциирован с меньшей скоростью метаболизма	40
CYP1A2	CYP1A2	rs4646427 +81T>C	Носительство генотипа СС ассоциировано с высокой скоростью метаболизма	41
			Носительство генотипа СС ассоциировано с высоким рискомразвития НР по сравнению с носительством генотипаТТ	
		rs2069526 -739T>G	Носительство генотипаGGассоциировано с высокой скоростью метаболизма	
		rs4646425 -249C>T	Носительство генотипаССассоциировано с низкой скоростью метаболизма[1]	
			Носительство генотипа СС ассоциировано с низким риском развития НР по сравнению с носительством генотипа ТТ	
		rs2069521 -3113G>A	Носительство генотипа АА ассоциировано с высокой скоростью метаболизма [1]	
			Носительство генотипа АА ассоциировано с высоким риском развития НР по сравнению с носительством генотипаGG	

[1]Результаты получена на второй неделе терапии

метаболические фенотипы CYP2C19, включая СБМ, не имеют различий в эффективности или НР по сравнению с БМ [35].Вместе с тем в другом исследовании не установлена связь между носительством аллельных вариантов*CYP2C19* и развитием НР [44].

ММ (*CYP2C19* *2, *3, *4, *5, *6, *8) имеют более низкую толерантность к циталопраму, однако, если пациенты способны переносить циталопрам, вероятность наступления ремиссии у них выше, чем у БМ. Напротив, СБМ (*CYP2C19* *17) могут не достигать адекватных уровней концентраций в ПК при стандартной дозировке, что также может приводить к более низким показателям ремиссии [38]. Носительство аллелей-*CYP2C19**2(rs4244285) и *CYP2C19**3 (rs4986893) ассоциировано со снижением метаболизма у 20% китайцев [50, 52], у 22% японцев [51]. Для сравнения: 1–7% населения европейской и афроамериканскойпопуляции являются ММ [46]. Напротив, частота носительства аллели*CYP2C19* *17 выше в шведской и эфиопской популяциях (18%), польской популяции (27%) и ниже в китайской популяции (4%) [53]. У ММ (носительство генотипов *2/*2, *2/*3 и *3/*3) регистрируются более высокие концентрации ЭЦП в ПК чем у БМ, которые не влияют на выраженность ответа на терапию [36].

*CYP2C19 *17*- аллель, характеризующаяся специфическим промоторным вариантом (-806C4>T и- 3402C4>T) [53, 55]. Носительство этой аллелиассоциировано с повышенной активностью фермента [54]. Установлена более низкая средняя концентрацию ЭЦП в ПК у пациентов гомозиготных по аллели*CYP2C19* *17по сравнению с пациентами – носителями мажорного типа (*CYP2C19* *1/*1) [37]. Также установлены особенности метаболизма ЭЦП в зависимости от пола, у женщин практически в 2 раза повышено соотношение ЭЦП к его метаболитам [43].

Ген *CYP2D6*ИзоферментCYP2D6 составляет небольшой процент от всех цитохромовP450, но отвечает за метаболизм приблизительно 25% всех ЛС, метаболизируемыхферментами системы цитохрома P450 [56]. Ген *CYP2D6* является высоко полиморфным с более чем 130 вариантами аллелей [57]. Конкретные варианты генов могут изменять каталитическую активность CYP2D6, что может привести к клинически значимым межиндивидуальным различиям в эффективности и безопасности ЛС [58]. Различаютследующие фенотипические группы: ММ (гомозиготные носители минорных вариантных аллелей, например, CYP2D6 **3*, **4, *5*, **6*); БМ (носители функциональных аллелей, например, CYP2D6 **1*,**2*); ПМ (носители одного минорного варианта аллели, нефункционального или с пониженной активностью, например, **10, *17, *41*) и СБМ (носители более 2 функциональных аллей *CYP2D6*, обуславливающих повышенный метаболизм) [43].Распространенность генетических вариантов варьирует среди разных этнических групп [59].

Приблизительно 5-10% европейского населения являются ММ, при этом 75% ММ носители нефункционального аллели *CYP2D6 *4* [60]. *CYP2D6* 17* редко встречается у европеоидов (1-2%), но является распространенным (14%) у афроамериканцев [38]. Носителями аллели *CYP2D6*5*являются 2–7% европейцев и 3–7% китайцев [61], *CYP2D6*10*- 50–70% китайцев [62],*CYP2D6 *36*- 2,6% азиатов, но не выявлен у европейцев [63]. ММ имеют более высокие концентрации антидепрессантов в ПК, чем БМ и у нихчащерегистрируютсядозозависимыеНР [64]. Ряд исследований получили отрицательные результаты в отношении ассоциации носительства аллелей *CYP2D6* с ответом на терапиюЭЦП [39, 44].

Носители нефункциональных аллелей ПМ/ММ (*CYP2D6* *4/*41) по сравнению с *CYP2D6* *1/*1имеют более высокую среднюю концентрацию препарата [65]. ММ (аллели *3, *8, *11, *14A, *15, *19, *20, *40, *4XN)/ПМ (*9, *10, *17, *29, *36, *41) имеют по сравнению с БМ/БМ (*1,*2, *35) более высокую среднюю концентрацию ЭЦП и более низкий средний метаболический индекс [49]. Носительство аллели*CYP2D6**10 оказывает влияние на фармакокинетикупрепарата, у гомозигот*CYP2D6* *10/*10 зарегистрирован сниженный клиренс по сравнению с *CYP2D6* *1/*1 [67].

Ген*CYP1A2*У носителей генотипов CC (rs4646427), GG (rs4646426), AA (rs2069521), TT (rs4646425) выявляется более высокое соотношение S-деметилциталопрам / S-дидиметилциталопрами высокая частота НР [41].

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЭЦП

Ген*BMP5*кодирует костный морфогенетический белок 5, который принадлежит к семейству костных морфогенетических белков (BMPs) факторов роста. *BMP5* широко экспрессируется в нервной системе [81]. Показано, что BMP5 способствует росту дендритов и необходим для формирования синапсов [81]. Установлено, что носительство генотипаGGrs41271330 ассоциировано с лучшим ответом на терапию по сравнению с [72].

Ген*ERICH3*кодируетбелокERICH3 (Glutamate-richprotein 3), с которым связывают изменение концентрации серотонина в ПК, но механизм влияния ERICH3 на концентрацию серотонина неясен. У носителей генотипаAA (rs11580409)

Таблица 2

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ЭЦП

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
SLC6A4	Переносчиксеротонина	HTTLPR, L-аллель и S-аллель	Носительство генотипаLLассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа SS	68, 69
		STin4	Носительство генотипаSSассоциировано с низкой эффективностью терапии	68
		5-HTTLPR rs25531 (A/G)	Носительство аллели S ассоциировано с высоким риском развития НР	70
		rs2020933 A/T	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии	71
BMP5	Костный морфогенетический белок 5	rs41271330	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	72
ERICH3	БелокERICH3	rs696692	Носительство генотипа CC – нет ассоциации с эффективностью терапии	73
		rs11580409 L1056V	НосительствогенотипаAAассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с AC и CC	
TSPAN5	Тетраспанин 5	rs11947402	Нет ассоциации с эффективность терапии	
FKBP5	Белок FKBP51	rs9380524	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	74
FZD3	Белок FZD3	rs352428	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
HTR2C	5-HT_{2C}рецептор	rs6318 Cys23Ser	Носительство генотипа CC ассоциированос высокой эффективностью терапии нейропатической боли	75
HTR2A	5-HT_{2A}рецептор	rs 6314 His452Tyr	Нет ассоциации с эффективностью терапии	
HTR2A	5-HTR_{2A}рецептор	rs6311 (G-1438A)	НосительствогенотипаGGассоциировано с низким рискомразвития когнитивных НР по сравнению с носительствомгенотипаGA или AA	76
HTR1B	5-HT_{1B}рецептор	rs11568817 (T-161G)	НосительствогенотипаTTассоциировано с низким риском развития когнитивных НР	
IL11	Интерлейкин-11	rs1126757	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	77
GRK5	Связанная с G-белком рецепторная киназа	rs915120	НосительстваллелиG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	78
RFK	Рибофлавин-фосфокиназа	rs11144870	Нетассоциации	
BDNF	Нейротрофический фактор мозга	rs962369	Носительство генотипа CC ассоциировано с высоким рискомпоявления суицидальных мыслей	79
GLDC	Глициндегидрогеназа	rs10975641	НосительствогенотипаGGассоциировано с высокой эффективностью терапии	80

эффективность терапии ЭЦП выше по сравнению с носителями генотипа AC и CC[73].

Ген*TSPAN5*кодирует белок тетраспанин 5 семейства мембранных белковтетраспанинов. Тетраспанины образуют молекулярные комплексы в плазматической мембране, которые могут модулировать клеточные сигналы. Носительство аллели G ОНВ*TSPAN5* (rs11947402)ассоциировано с более высокими исходными концентрациями серотонина в плазме, а также с большим снижением концентрации серотонина в плазме через 4 и 8 недель после начала терапии ЭЦП [73].

Ген*FKBP5*кодирует белок FKBP51 из семейства крупных иммунофилинов. С одной стороны, FKBP51 регулирует активность протеинкиназы B (Akt), которая играет роль в различных нейрональных процессах [83]. С другой стороны,

FKBP51 взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, модулируя реакцию на стресс [84]. Сообщается, что носительство ОНВ гена*FKBP5* может быть связан с риском рецидива депрессии и вариабельностью ответа на терапию антидепрессантами [85]. Носительство аллели А ОНВ*FKBP5*(rs9380524) ассоциированонизкой эффективностью терапии ЭЦП. При этом, носительство SNV *FKBP5*rs11966198, rs16878806, rs16879318, rs28675670, rs34866878, rs41270080 ассоциировано с эффективностью терапии [74].

Ген*FZD3*кодирует FZD3 - мембранный белок из семейства рецепторов, сопряжённых с G-белком. Носительство ОНВ rs352428 может изменять связывание с факторами транскрипции, снижая активность люциферазы. Установлено, что носители генотипа GG имеют лучший ответ на терапию ЭЦП [74].

Ген*HTR2C*кодируетрецепторы серотонина 5-HT_{2C}, усиление серотонинергическойнейротрансмиссии которых способствует обезболивающему эффекту [86]. Установлено, что ответ на СИОЗС при нейропатической боли зависит от генотипа пациента [87]. Установлено, что у носителей аллели GSNV *HTR2C* (rs6318) регистрируется высокая эффективность терапии ЭЦП при лечении нейропатической боли [75].

Ген*HTR2A*и*HTR1B*кодирует рецептор серотонина 2А (5-HT_{2A}), который связан с возбуждающим G-белком (GPCR) [88] и широко экспрессируется в ЦНС, особенно в неокортикальных областях; он также может оказывать ингибирующее действие на некоторые из этих областей мозга [89]. Высокая плотность 5-HT_{2A} в кортикальном слое позволяют предположить, что этот рецептор является ключевым в нейрокогнитивных процессах [90]. Установлено, что при применении СИОЗС при депрессии значительно улучшается вербальное обучение и память у пациентов старше 60 лет [91].Ген *HTR1B* кодирует рецептор серотонина 1В (5-HT_{1B}), который представляет собой ингибирующий G-белком GPCR, экспрессируемый в корковых и подкорковых областях мозга. 5-HT_{1B} участвует в когнитивных процессах, включая внимание и мотивацию [92]. 5-HT_{1B} и 5-HT_{2A} реагируют на воздействие СИОЗС и поэтому представляет интерес как замедлитель действия антидепрессантов [93].У пациентов, имеющихвысокоэкспрессируемые варианты генов*HTR2A* (rs6311) *и HTR1B* (11568817), чаще регистрируются НР в виде снижения внимания при терапии ЭЦП [76].

Ген*IL11*и*IL6*соответственно кодируют провоспалительные цитокины, интерлейкин-6 (IL6) и интерлейкин-11 (IL11). IL11 ингибирует передачу сигналов серотонина в ГМ, способствуя синтезу нейронами ацетилхолина вместо серотонина [94]. Уровни IL6 повышены у лиц с депрессией [95] и являются самыми высокими у пациентов, резистентных к терапии антидепрессантами [96]. Носительство ОНВ*IL11* (rs1126757) и*IL6* (rs7801617) влияют на клинический ответ на ЭЦП [97]. Носители аллели А в *IL-11*(rs1126757) имеют лучший ответ на лечение ЭЦП по сравнению с гомозиготами по аллели G (генотип GG), при этом респондеры имеют более низкую экспрессию *IL11* после лечения ЭЦП в течение восьми недель. В отношении ассоциации носительства ОНВв *IL6* (rs7801617) с эффективностью терапии ЭЦП полученытакже отрицательные результаты [77].

Ген*RFK*кодирует рибофлавин-киназу (RFK), которая катализирует фосфорилирование рибофлавина (витамина В2) с образованием мононуклеотида флавина. Выявлено недостаточное количество витаминов группы В, включая рибофлавин, у пациентов с депрессией [98]. Изменение транскрипции*RFK* вызывает повышение уровня рибофлавин-киназы, которая может косвенно влиять на выраженность депрессивных симптомов и эффективность терапии СИОЗС.Носительство аллели Т (rs11144870) *RFK*ассоциировано с низкой эффективностью циталопрама / ЭЦП при терапии депрессивного расстройства.

Ген*GRK5*кодирует связанную с G-белком рецепторную киназу, которая регулирует активность рецепторов, сопряженных с G-белком(GPCR). Установлено, что носительство аллелиGОНВ*GRK5* (rs915120) ассоциировано с низкой вероятностьюнаступления ремиссии при лечении ЭЦП [78]. Вместе с тем GWAS-исследованиях не выявлено связи носительстваОНВ*GRK5* (rs915120) и*RFK*(rs11144870) с эффективностью терапии [99, 100].

Гены*BDNF*Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его рецептор, нейротрофический рецептор тирозинкиназы типа 2 (NTRK2), участвуют в регуляции и росте серотонинергических нейронов [101]. Резкое снижение центральной экспрессии BDNF и дисфункцию пути NTRK2 может быть одним из факторов усиления суицидального поведения [102]. Гомозиготы СС*BDNF* (rs962369) имеют высоких рисквозникновения суицидальных мыслей при приеме ЭЦП по сравнению с гомозиготами ТТ[79].

Ген *GLDC*кодирует глициндегидрогеназу(GLDC), которая участвует в расщеплении глицина, повышенный уровень которого может быть маркером снижения ответа на СИОЗС. Изменение С на G в интроне 17 *GLDC* rs10975641 может привести к активации метаболизма глицина в ЦНС. Генотип СС ассоциирован со слабым

ответом на лечение циталопрамом/ЭЦП по сравнению с генотипом GG [80].

Ген*SLC6A4* Имеются данные о связи между носительством полиморфного варианта*5-HTTLPR* и ответом на лечение антидепрессантами, при котором носители «длинной» аллели (L) показывают лучший ответ, чем гомозиготы «коротких» аллелей (S) [71]. Установленаассоциации носительства«короткой» аллели с высоким риском возникновенияНР, включая боль в животе, головокружение, только тремор и головная боль [70].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keller M.B. Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials// Journal ofClin. Psychiatry. 2000; 61:896-908. PMID: 11206593
2. Hyttel J., Bøgesø K.P., Perregaard J., Sánchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)–(+) enantiomer // Journal of Neural. Transm. 1992; 88:157-160.doi: 10.1007/BF01244820
3. Mnie-Filali O., Faure C., Mansari M.E., Lambas-Senas L., Berod A., Zimmer L., Sanchez C., Haddjeri N. R-citalopram prevents the neuronal adaptive changes induced by escitalopram //Neuroreport. 2007; 18:1553–1556. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f04047
4. Milne R.J., Goa K.L. Citalopram. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness // Drugs. 1991;41:450–477.doi: 10.2165/00003495-199141030-00008
5. Humble M., Wistedt B. Serotonin, panic disorder and agoraphobia: short-term and long-term efficacy of citalopram in panic disorders //IntClinPsychopharmacology. 1992;6(Suppl 5):21–39. PMID: 1341019
6. Masand P.S., Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update //Harv Rev Psychiatry. 1999;7:69–84. PMID: 10471245
7. Stahl S.M., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Journal ofClin Psychiatry. 2003; 64 (11): 1322-7. doi: 10.4088/jcp.v64n1107
8. Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // CNS Spectrums. 2002; 7 (4 Suppl. 1): 40-4. PMID: 15131492
9. Grover S., Avasth A., Kalita K., Dalal P.K., Rao G.P., Chadda R.K., et al. IPS multicentric study: Antidepressant prescription patterns //Indian journal of psychiatry. 2013;55(1), 41.doi: 10.4103/0019-5545.105503
10. Waugh J., Goa K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders // CNS Drugs. 2003;17(5):343–362. doi: 10.2165/00023210-200317050-00004
11. Dhillon S., Scott L.J., Plosker G.L. Escitalopram: a review of its use in the management of anxiety disorders // CNS Drugs. 2006;20(9):763–790.doi: 10.2165/00023210-200620090-00010
12. Chen F., Larsen M.B., Neubauer H.A., Sanchez C., Plenge P., Wiborg O. Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter // Journal of Neurochem. 2005;92(1):21–28.doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02835.x
13. Sa´nchez C., Bergqvist P.B.F., Brennum L.T., et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities // Psychopharmacology (Berl). 2003;167(4):353-62. doi:10.1007/s00213-002-1364-z
14. Schilstrom B., Konradsson-Geuken A., Ivanov V., Gertow J., Feltmann K., Marcus M.M., et al. Effects of S-citalopram, citalopram, and R-citalopram on the firing patterns of dopamine neurons in the ventral tegmental area, N-methyl-Daspartate receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex and cognitive function in the rat // Synapse. 2011; 65:357–367. doi:10.1002/syn.20853
15. Jacobsen J.P., Mork A. The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels // Brain Res. 2004; 1024:183– 192. doi:10.1016/j.brainres.2004.07.065
16. Serra-Millas M., Lopez-Vilchez I., Navarro V., Galan A.M., Escolar G., Penades R., et al. Changes in plasma and platelet BDNF levels induced by S-citalopram in major depression // Psychopharmacology (Berl). 2011; 216 (1):1–8. doi: 10.1007/s00213-011-2180-0
17. Musazzi L., Mallei A., Tardito D., Gruber S.H., Racagni G., Mathe A.A., et al. Early-life stress and antidepressant treatment involve synaptic signaling and Erk kinases in a gene-environment model of depression // J Psychiatr Res. 2010; 4 4:5 11–520.doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.11.008
18. Hahn A., Lanzenberger R., Wadsak W., Spindelegger C., Moser U., Mien L.K., et al. Escitalopram enhances the association of serotonin-1A autoreceptors to heteroreceptors in anxiety disorders // J Neurosci2010; 30(43):14482–14489. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2409-10.2010
19. Drevets W.C., Thase M.E., Moses-Kolko E.L., Price J., Frank E., Kupfer D.J., Mathis C. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent 10 Psychopharmacology depression: replication and literature review //NuclMedBiol. 2007; 34:865–877.doi:10.1016/j.nucmedbio.2007.06.008
20. Meltzer H.Y., Young M., Metz J., Fang V.S., Schyve P.M., Arora R.C. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant // J Neural Transm. 1979; 45:165–175. PMID: 313977
21. Bitran D., Hull E.M., Holmes G.M., Lookingland K.J. Regulation of male rat copulatory behavior by preoptic incertohypothalamic dopamine neurons // Brain Res Bull.1988; 20:323–331.doi:10.1016/0361-9230(88)90062-7
22. Lundbeck Canada Inc Cipralex product monograph. 2011. Retrieved 05/27, 2011, from http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00013046.
23. Drewes P., Tjijssen I., Mengel H., Larsen F. A single-dose cross-over pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy male subjects. 41st Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Phoenix,

AZ, USA (28-31 May 2001).

24. Joffe P., Larsen F.S., Pedersen V., et al. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects //Eur J ClinPharmacol 1998; 54 (3): 237-42.doi:10.1007/s002280050452

25. Sogaard B., Mengel H., Rao N., et al. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects //J ClinPharmacol 2005; 45 (12): 1400-6.doi: 10.1177/0091270005280860

26. Klein N., Sacher J., Geiss-Granadia T., et al. Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: an [123I]ADAM SPECT study // Psychopharmacology (Berl) 2007;191(2):333-9. doi:10.1007/s00213-006-0666-y

27. Waugh J., Goa K.L. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders //CNS Drugs. 2003; 17 (5): 343-62 11.16.20. doi:10.2165/00023210-200317050-00004

28. Von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Giancarlo G.M., et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram // Drug MetabDispos. 2001;29(8):1102-9. PMID: 11454728

29. Sidhu J., Priskorn M., Poulsen M., et al. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans // Chirality 1997; 9(7): 686-92. doi:10.1002/(SICI)1520-636X(1997)9:7<686::AID-CHIR9>3.0.CO;2-5

30. Gutierrez M., Mengel H. Pharmacokinetics of escitalopram. 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, FL, USA (10-13 June 2002).

31. Spigset O., Ha¨gg S., Stegmayr B., et al. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis //Eur J Clin Pharmacology. 2000;56(9-10):699-703.doi:10.1007/s002280000205

32. Kragh-Sorensen P., Overo K.F., Petersen O.L., et al. The kinetics of citalopram: single and multiple dose studies in man // Acta PharmacolToxicol (Copenh) 1981; 48 (1): 53-60. doi:10.1111/j.1600-0773.1981.tb01587.x

33. Rochat B., Kosel M., Boss G., et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver // Biochemical Pharmacology. 1998; 56 (1): 15-23.doi:10.1016/s0006-2952(98)00008-2

34. Fabbri C., Serretti A.Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications //Curr. Psychiatry Rep. 2015; 17(7), 50.doi: 10.1007/s11920-015-0594-9

35. Fabbri C., Tansey K.E., Perlis R.H., Hauser J., Henigsberg N., Maier W., et al. Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies. European neuropsychopharmacology //The journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2018; 28(8):945-954. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.05.009

36. Tsai M.H., Lin K.M., Hsiao M.C., Shen W.W., Lu M.L., Tang H.S., et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response // Pharmacogenomics. 2010; 11(4):537-46. doi: 10.2217/pgs.09.168

37. Rudberg I., Mohebi B., Hermann M., Refsum H., Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients // Clinical pharmacology and therapeutics. 2008; 83(2):322-7.doi:10.1038/sj.clpt.6100291

38. Mrazek D.A., Biernacka J.M., O'Kane D.J., et al. CYP2C19 variation and citalopram response // Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(1): 1-9. PMID: 21192344

39. Han K., Chang H.,Choi I., Ham B., Lee M. CYP2D6 P34S Polymorphism and Outcomes of Escitalopram Treatment in Koreans with Major Depression // Psychiatry investigation. 2013; 10(3): 286–293.doi: 10.4306/pi.2013.10.3.286

40. Bijl M.J., Visser L.E., Hofman A., Vulto A.G., Van Gelder T., Stricker B.H., van Schaik R.H. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants // British journal of clinical pharmacology. 2008; 65(4):558-64. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x

41. Kuo H.W., Liu S.C., Tsou H.H., Liu S.W., Lin K.M., Lu S.C. et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions // Pharmacogenomics. 2013; 14(10):1191-201. doi: 10.2217/pgs.13.105

42. Hodgson K., Tansey K., Dernovsek M.Z., Hauser J., Henigsberg N., Maier Wet al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response // Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2014; 28(2):133-41. doi: 10.1177/0269881113512041

43. Chang M., Tybring G., Dahl M.L., Lindh J.D. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on citalopram/escitalopram exposure: a systematic review and meta-analysis // Clinical pharmacokinetics. 2014; 53(9):801-11. doi: 10.1007/s40262-014-0162-1

44. Brandl E.J., Tiwari A.K., Zhou X., Deluce J., Kennedy J.L., Müller D.J., Richter M.A.Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder // The pharmacogenomics journal. 2014; 14(2):176-81. doi: 10.1038/tpj.2013.12

45. Sindrup S.H., Brosen K., Hansen M.G.,Aaes-Jørgensen T., Overø K.F., Gram L.F. Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms //Ther Drug Monit1993; 15(1): 11–17.doi:10.1097/00007691-199302000-00002

46. Desta Z., Zhao X., Shin J.G. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism //ClinPharmacokinetic. 2002; 41: 913–958.doi: 10.2165/00003088-200241120-00002

47. de Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K., Meyer U.A., Goldstein J.A.The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // J Biol Chem.1994; 269: 15419–15422. PMID: 8195181

48. Aitchison K.J., Jordan B.D., Sharma T. The relevance of ethnic influences on pharmacogenetics to the treatment of psychosis //Drug Metabol Drug Interact. 2000; 16(1): 15–38. PMID: 0820581

49. Huezo-Diaz P., Perroud N., Spencer E.P., Smith R., Sim S., Virding S.CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP // Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 2012; 26(3):398-407. doi: 10.1177/0269881111414451

50. Zhou H.H. Genetic polymorphism of CYP2C19 in Chinese ethnic populations // International Congress Series. 2002; 1244, 51–61. doi.10.1016/S0531-5131(02)00455-7

51. Horai Y., Nakano M., Ishizaki T., Ishikawa K., Zhou H.H., Zhou B.I., et al. Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese //Clin. Pharmacol. Ther. 1989; 46, 198–207. doi:10.1038/clpt.1989.126

52. Yu B.N., Chen G.L., He N.,Ouyang D.S., Chen X.P., Liu Z.Q., Zhou H.H.Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19 //Drug Metab. Dispos. 2003; 31, 1255–1259.doi:10.1124/dmd.31.10.1255

53. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump

inhibitors and antidepressants //Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 79, 103–113. doi: 10.1016/j.clpt.2005.10.002

54. Ohlsson Rosenborg S., Mwinyi J., Andersson M., Baldwin R.M., Pedersen R.S., Sim, S.C.,et al. Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19*17 allele in healthy subjects // European journal of clinical pharmacology. 2008; 64(12):1175-1179. doi: 10.1007/s00228-008-0529-z

55. de Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // Thepharmacogenomicsjournal. 2011; 11(5):359-67. doi: 10.1038/tpj.2010.39

56. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity // Pharmacogenomics J. 2005; 5: 6–13.doi:10.1038/sj.tpj.6500285

57. http://www.cypalleles.ki.se

58. Sheng H.H., Zeng A.P., Zhu W.X., Zhu R.F., Li H.M., Zhu Z.D., et al. Allelic distributions of CYP2D6 gene copy number variation in the Eastern Han Chinese population // Acta Pharmacol. Sin. 2007; 28(2), 279–286.doi:10.1111/j.1745-7254.2007.00479.x

59. Tian C., Gregersen P.K., Seldin M.F. Accounting for ancestry: population substructure and genome-wide association studies //Hum. Mol. Genet. 2008; 17, R143–R150.doi: 10.1093/hmg/ddn268

60. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. 2002; 3(2): 229– 43.doi: 10.1517/14622416.3.2.229

61. Garcia-Barcelo M., Chow L.Y., Chiu H.F., Wing Y.K., Lee D.T., Lam K.L., Waye M.M. Genetic analysis of the CYP2D6 locus in a Hong Kong Chinese population // Clinical Chemistry. 2000; 46(1), 18–23. PMID: 10620567

62. Solus J.F., Arietta B.J., Harris J.R., Sexton D.P., Steward J.Q., McMunn C. et al. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population // Pharmacogenomics. 2004; 5, 895–931. doi:10.1517/14622416.5.7.895

63. Gaedigk A., Bradford L.D., Alander S.W., Leeder J.S. CYP2D6*36 gene arrangements within the CYP2D6 locus: association of CYP2D6*36 with poor metabolizer status //Drug Metab. Dispos. 2006; 34, 563–569.doi:10.1124/dmd.105.008292

64. Mulder H., Herder A., Wilmink F.W., Tamminga W.J., Belitser S.V., Egberts A.C. The impact of cytochrome P450–2D6 genotype on the use and interpretation of therapeutic drug monitoring in long-stay patients treated with antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2006; 15(2): 107–14.doi: 10.1002/pds.1173

65. Peters E.J., Slager S.L., Kraft J.B., Jenkins G.D., Reinalda M.S., McGrath P.J., Hamilton S.P. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample // PloS one. 2008; 3(4):e1872. doi: 10.1371/journal.pone.0001872

66. Huezo-Diaz P., Perroud N., Spencer E.P., Smith R., Sim S., Virding S., et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP // Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2012; 26(3):398-407. doi: 10.1177/0269881111414451

67. Chen B., Xu Y., Jiang T., Feng R., Sun J., Zhang W., et al.Estimation of CYP2D6*10 genotypes on citalopram disposition in Chinese subjects by population pharmacokinetic assay // Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2013; 38(6):504-11. doi: 10.1111/jcpt.12029

68. Keers R., Uher R., Huezo-Diaz P., Smith R., Jaffee S., Rietschel M., et al.Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project // The pharmacogenomics journal. 2011; 11(2):138-45. doi: 10.1038/tpj.2010.14

69. Strohmaier J., Wüst S.,Uher R., Henigsberg N., Mors O., Hauser J., et al.Sexual dysfunction during treatment with serotonergic and noradrenergic antidepressants: clinical description and the role of the 5-HTTLPR // The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 2011; 12(7): 528–538. doi: 10.3109/15622975.2011.559270

70. Maron E., Tammiste A., Kallassalu K., Eller T., Vasar V., Nutt D.J., Metspalu A.Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression // European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2009; 19(6):451-6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.010

71. Huezo-Diaz P., Uher R., Smith R., Rietschel M., Henigsberg N., Marusic A., et al.Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene // The British journal of psychiatry: the journal of mental science. 2009; 195(1):30-8. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062521

72. Tammiste A., Jiang T., Fischer K., Mägi R., Krjutškov K.Pettai Ket al. Whole-exome sequencing identifies a polymorphism in the BMP5 gene associated with SSRI treatment response in major depression // Journal of psychopharmacology. 2013; 27(10):915-20. doi: 10.1177/0269881113499829

73. Gupta M., Neavin D., Liu D., Biernacka J., Hall-Flavin D., Bobo W.V. et al.TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics // Molecular psychiatry. 2016; 21(12):1717-1725. doi: 10.1038/mp.2016.6

74. Ellsworth K.A., Moon I., Eckloff B.W., Fridley B.L., Jenkins G.D., Batzler A., et al.FKBP5 genetic variation: association with selective serotonin reuptake inhibitor treatment outcomes in major depressive disorder // Pharmacogenetics and genomics. 2013; 23(3):156-66. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835dc133

75. Brasch-Andersen C., Møller M.U., Christiansen L., Thinggaard M., Otto M., Brøsen K., Sindrup S.H.A candidate gene study of serotonergic pathway genes and pain relief during treatment with escitalopram in patients with neuropathic pain shows significant association to serotonin receptor2C (HTR2C) // European journal of clinical pharmacology. 2011; 67(11):1131-7. doi: 10.1007/s00228-011-1056-x

76. Lenze E.J., Dixon D., Nowotny P., Lotrich F.E., Doré P.M., Pollock B.G. et al. Escitalopram reduces attentional performance in anxious older adults with high-expression genetic variants at serotonin 2A and 1B receptors // The international journal of neuropsychopharmacolog.2013; 16(2):279-88. doi: 10.1017/S1461145712000351

77. Powell T.R.,Schalkwyk L.C., Heffernan A.L., Lawrencea T., et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptomic biomarkers for escitalopram response // European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013; 1105-1114. doi.10.1016/j.euroneuro.2012.09.009

78. Ji Y., Biernacka J.M., Hebbring S., Chai Y., Jenkins G.D., Batzler A. et al. Pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitor treatment for major depressive disorder: genome-wide associations and functional genomics // The pharmacogenomics journal. 2013; 13(5):456-63. doi: 10.1038/tpj.2012.32

79. Perroud N., Aitchison K.J., Uher R., Smith R., Huezo-Diaz P., Marusic A. et al. Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project // Neuropsychophar

macology:official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.2009; 34(12):2517-28. doi: 10.1038/npp.2009.81

80. Ji Y., Hebbring S., Zhu H., Jenkins G.D., Biernacka J., Snyder K., et al. Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics // Clinical pharmacology and therapeutics. 2011; 89(1):97-104. doi: 10.1038/clpt.2010.250

81. Furuta Y., Piston D.W., Hogan B.L. Bone morphogenetic proteins (BMPs) as regulators of dorsal forebrain development //Development. 1997; 124: 2203–2212. PMID: 9187146

82. Beck H.N., Drahushuk K., Jacoby D.B., Higgins D., Lein P.J. Bone morphogenetic protein-5 (BMP-5) promotes dendritic growth in cultured sympathetic neurons // BMC Neuroscience. 2001; 2: 12. PMID: 11580864

83. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism //NativeReviews. Genetics. 2006; 7:606–619. doi:10.1038/nrg1879

84. Denny W.B., Valentine D.L., Reynolds P.D., Smith D.F., Scammell J.G. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding //Endocrinology. 2000; 141 :4107–4113.doi:10.1210/endo.141.11.7785

85. Binder E.B., Salyakina D., Lichtner P., Wochnik G.M., Ising M., Putz B., et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. // Nature Genetics. 2004; 36:1319–1325. doi: 10.1038/ng1479

86. Lopez-Garcia J.A. Serotonergic modulation of spinal sensory circuits //Current Topics in Medicinal Chemistry. 2006;6(18):1987-96.doi:10.2174/156802606778522159

87. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain // Pain. 2010; 150(3):573–581. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.019

88. Cook E.H. Jr., Fletcher K.E., Wainwright M., Marks N.,Yan S.Y., Leventhal B.L. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT2A receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT2A receptor // Journal of Neurochemistry. 1994; 63(2), 465–469. doi:10.1046/j.1471-4159.1994.63020465.x

89. Martin P., Waters N., Schmidt C.J., Carlsson A.,Carlsson M.L. Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-Ht2A receptor antagonism is dependent on increased serotonergic tone // Journal of Neural Transmission. 1998; 105(4), 365–396. doi: 10.1007/s007020050064

90. Aghajanian G.K., Marek G.J. Serotonin, via 5-HT2A receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release //Brain Research. 1998; 825(1-2), 161–171. doi:10.1016/s0006-8993(99)01224-x

91. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J., et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // American Journal of Psychiatry. 2007; 164(6), 900–909. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.900

92. Sari Y. Serotonin 1B receptors: from protein to physiological function and behavior // Neuroscience and Biobehavioral Reviews.2004; 28(6), 565–582.doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.08.008

93. Carr G.V., Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies //Psychopharmacology. 2011; 213(2-3), 265–287. doi:10.1007/s00213-010-2097-z

94. Rudge J.S., Eaton M.J., Mather P., Lindsay R.M., Whittemore S.R.CNTF induces raphe neuronal precursors to switch from a serotonergic to a cholinergic phenotype in vitro //Molecular and CellularNeurosciences.1996; 7(3), 204–221.doi: 10.1006/mcne.1996.0016

95. DowlatiY., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., ReimE.K., Lanctot K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression //Biological Psychiatry.2010; 67(5), 446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033

96. Maes M., Bosmans E., Jongh R.D., Kenis G., Vandoolaeghe E., Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression //Cytokine. 1997; 9(11), 853–858.doi:10.1006/cyto.1997.0238

97. Uher R., Perroud N., Ng M.Y.M., Hauser J., HenigsbergN., Maier W., et al. Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project // TheAmerican Journal of Psychiatry. 2010; 167(5), 555–564.doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09070932

98. Murakami K., Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Arakawa M.. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study // Psychosomatic Medicine. 2010; 72(8): 763–768.doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f02f15

99. Garriock H.A., Kraft J.B., Shyn S.I., Peters E.J., Yokoyama J.S., Jenkins G.D. et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder // Biological Psychiatry. 2010; 67(2): 133–138. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.029

100. Ising M., Lucae S., Binder E.B., Bettecken T., Uhr M., Ripke S. et al. A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression // Archives of General Psychiatry. 2009; 66(9): 966–975.doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.95

101. Perroud N., Courtet P., Vincze I., Jaussent I., Jollant F., Bellivier F. et al. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt // Genes brain behave. 2008; 7(3): 314–322.doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00354.x

102. Tsai S.J. Possible involvement of the BDNF-dependent pathway in treatment-emergent suicidality or decreased response to antidepressants //Medical hypotheses. 2005; 65(5): 942–946.doi: 10.1016/j.mehy.2005.05.010

Глава 8
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

8.1. Фармакогенетика вальпроевой кислоты

Вальпроевая кислота (ВК) – ПЭП первого поколения из группы производных жирных кислот. Представляет собой разветвленную короткую цепь жирных кислот, получаемую из природной валериановой кислоты. ВК (официальное название – 2-пропилвалериановая кислота) впервые была синтезирована Burton B.S. в 1882 году как аналог валериановой кислоты [1]. ВК, представляющая собой в комнатных условиях прозрачный раствор жирной кислоты, в течение многих лет применялась в качестве «метаболически инертного» растворителя органических компонентов. Противосудорожные свойства ВК были случайно открыты Pierre Eymard в 1962 году при изучении влияния келлина в научных экспериментах на животных. Данные эксперимента были опубликованы во французском журнале Therapie в 1963 году [2]. В 1967 году компания Sanofi во Франции получила первое регистрационное удостоверение на препарат ВК — депакин. Патентная защита на активное вещество (действующую субстанцию) не выполнялась, поскольку ВК была синтезирована еще в 1882 году.

ВК назначается пациентам с эпилепсией, при фебрильных приступах у детей, тиках, для профилактики и лечения мигрени, невропатической боли, а также при психических расстройствах с паническими эпизодами, агрессией, при биполярных аффективных расстройствах. По результатам исследований выявлена противоопухолевая активность ВК, которую используют при миелодиспластических синдромах и острой моноцитарной лейкемии. В недавних исследованиях изучалась возможность использования ВК в качестве адъювантной терапии при ВИЧ-инфекции и нейродегенеративных заболеваниях как ингибитора гистондеацетилазы. При высокой эффективности этот препарат обладает значительными НР. Наиболее частыми НР являются: повышение массы тела, нарушение менструального цикла, тремор и выпадение волос, однако их суммарная частота (16%) оказалась существенно более низкой, чем считалось ранее. Спектр вальпроат-индуцированных НР достаточно широк и во многом генетически детерминирован.

На данный момент имеется разработанная методика персонализированной оценки безопасности и эффективности терапии ВК, что в свою очередь способно свести к минимуму весь спектр НР или предотвратить последние у предрасположенной группы пациентов. ВК имеет довольно непродолжительный период полувыведения (до 20 ч), величина которого может значительно варьировать среди пациентов, поэтому для ВК становится принципиальной индивидуальная оценка метаболического профиля и ферментных систем, участвующих в элиминации ВК.

Механизм действия

Широкое применение ВК в практической медицине на протяжении более чем полувека основано на ряде ее уникальных свойств. Вальпроаты эффективны в отношении всего спектра эпилептических приступов и большинства форм эпилепсии: генетических (генерализованных/фокальных), структурных, неуточненной этиологии у пациентов различных возрастных групп, в том числе и при эпилептических энцефалопатиях. Механизм действия ВК мультитаргетный, включает регуляцию нейротрансмиссии, нейротрофических факторов и апоптоза.

Главным звеном в механизме действия вальпроатов является их влияние на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного центрального тормозного нейромедиатора, который играет важную роль в регуляции нейротрансмиссии дофамина и глутамата. Вальпроаты являются ингибиторами фермента ГАМК-трансаминазы, обусловливающего ферментативный распад и инактивацию ГАМК. Их применение приводит к стабилизации эндогенной ГАМК и повышению ее содержания в тканях мозга. Кроме того, ВК может уменьшать длительные повторяющиеся высокочастотные разряды путем блокирования вольтаж-зависимых Na^{+}-каналов или активации Ca^{+2}-зависимой K^{+}-проводимости. ВК уменьшает выброс γ-оксибутирата, что приводит к увеличению уровня возбуждающей кислоты аспартата в эксперименте на животной модели и уменьшению экспрессии транспортера глутамата-1 в гиппокампе крыс мг [https://grls.rosminzdrav.ru].

Лекарственные формы

ВК в готовых лекарственных формах применяется как в виде кислоты, так и в виде её натриевой и кальциевой/магниевой солей.

Препараты ВК доступны в пероральной форме: таблетки (обычного или пролонгированного действия) 200, 300 и 500 мг; гранулы пролонгированного действия (являются лекарственной формой, которая особенно хорошо подходит для лечения детей, если они способны проглотить мягкую пищу, или взрослых с затрудненным глотанием); капсулы по 150, 300 и 500 мг; капли 300 мг/1 мл; сироп 50 мг/1 мл, а также инъекционных лекарственных формах лиофилизат (для приготовления раствора для внутривенного введения) 400 мг [https://grls.rosminzdrav.ru].

Фармакокинетика

ВК хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь. Биодоступность пероральных препаратов ВК составляет приблизительно 90–98% в зависимости от препарата. Прием ВК совместно с пищей замедляет скорость всасывания, но не влияет на общую биодоступность ЛС. Объем распределения ВК зависит от возраста пациента и обычно составляет 0,13–0,23 л/кг, у людей молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг. Значение объёма распределения используют при подборе режима дозирования препаратов ВК для расчёта нагрузочной дозы, требуемой для достижения необходимой концентрации препарата в крови: $Доза_{(нагрузочная)}=V_d \cdot C$, где С – эффективная концентрация ЛС в крови.

Связь ВК с белками ПК (преимущественно с альбумином) высокая, дозозависимая и насыщаемая (90–95% при концентрации в ПК до 50 мг/л и 80–85% при концентрации 50–100 мг/л). У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками ПК уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции ВК может повышаться до 8,5–20%. При гипопротеинемии общая концентрация ВК (свободная + связанная с белками фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками) фракции ВК. Препарат проникает в цереброспинальную жидкость и ГМ. Концентрация ВК в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в ПК. ВК проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения равновесной концентрации ВК в ПК, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в ПК.

Обычно эффективными являются концентрации ВК в ПК, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций ВК в ПК следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения НР, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях ВК свыше 100 мг/л ожидается увеличение НР вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации ВК свыше 150 мг/л требуется экстренное снижение дозы ЛС. Максимальная концентрация ВК в ПК (C_{max}) после перорального приема достигается примерно через 7 часов. При курсовом приеме препарата устойчивая концентрация в ПК достигается в течение 3–14 дней.

Метаболизм ВК осуществляется главным образом в митохондриях β-окислением (50%) при участии цитохрома Р450 (30%) и глюкуронизацией (20%). Выявлено более 20 метаболитов ВК. Метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием. Метаболиты (20–70% ВК) в виде глюкуронидных конъюгатов и неизмененная ВК (1–3% от дозы) выводятся почками, небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом. В целом ВК преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и β-окисления. Гемодиализу подвергается только свободная фракция ВК в крови (10%). Многочисленные исследования показали, что ферменты системы цитохрома Р450 (CYP) играют решающую роль в метаболизме ВК. Ключевая CYP-опосредованная ветвь пути ВК продуцирует метаболит 2-пропил-4-пентеновая кислота (4-ene-VPA) CYP2C9, CYP2B6, CYP2A6, которые могут быть связаны с повреждением печени, вызванным приемом ВК [6, 8].

Плазменный клиренс ВК у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин. Период полувыведения (T1/2) составляет 15–17 ч. При комбинации с ПЭП, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс ВК увеличивается, а период полувыведения уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими ПЭП. Период полувыведения у детей старше 2-месячного возраста приближается к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени период полувыведения ВК увеличивается. При передозировке наблюдается увеличение T1/2 ВК до 30 часов. ВК не оказывает индуцирующего эффекта на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома Р450. В отличие от большинства других ПЭП, ВК не влияет на степень как собственного метаболизма, так и метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и антагонисты витамина К. Не рекомендуется использование ВК у женщин репродуктивного возраста и во время беременности в связи с ри-

ском тератогенного эффекта и нарушения когнитивных функций у детей [3, 4, 5].

Фармакогенетика

Можно условно выделить следующие направления исследований фармакогенетических маркеров эффективнсоти и безопасности терапии ВК:

1. **Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВК** (табл. 1): гены ферментов системы цитохрома *P450,* UGT, факторов митохондриального пути β-окисления;

2. **Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ВК** (табл. 2): гены, кодирующих: молекулы-мишени действия ВК (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.); белки, сопряжённые с молекулами-мишенями (например, G-белки); белки, участвующие в патогенезе психоневрологических расстройств, при которых назначается ВК (например, ген, кодирующий натриевые каналы нейронов), или НР (например, гены главного комплекса гистосовместимости), гены ферментов метаболизма ВК, белков-транспортёров (гликопротеин Р, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВК

ВК почти полностью метаболизируется печенью, и только небольшой процент неметаболизированной ВК выводится с мочой [6, 7]. Существует по крайней мере три метаболических пути ВК у человека, включая UGT: опосредованный путь, митохондриальный путь β-окисления (оба были подтверждены как основные метаболические пути, на которые приходится 50 и 40% соответственно) и CYP-опосредованный путь окисления (составляющий 10%) [6, 8]. В ряде исследований подтверждено, что ферменты метаболизма ЛС, кодируемые генами, могут влиять на фармакокинетическое поведение препарата (табл. 1).

Гены *CYP* Наибольшее количество исследований, посвященных фармакогенетике ВК, основано на изучении влияния ОНВ гена *CYP2C19* цитохрома Р450 (CYP 450) печени. Показано, что гетерозиготам и гомозиготам по «медленному» ОНВ гена *CYP2C19*, когда активность фермента снижается или нивелируется, необходима меньшая суточная доза ВК для достижения терапевтического референсного коридора в ПК. С другой стороны, важно учитывать другой генотип *CYP2C19*17* (c.00806*C>T* и c.3402*C>T*), носительство которого сопровождается ускорением метаболизма ЛС - субстратов *CYP2C19*, включая ВК. Данный ОНВ был назван «быстрым» аллельным вариантом, поскольку его носителям требуется большая доза препаратов ВК для достижения терапевтического уровня ВК в ПК.

Исследования показали, что носители генотипа *CYP2C19*2*, кодирующего изофермент 2С19, важный для метаболизма ВК, требовали более высоких доз препарата для достижения оптимальной концентрации >50 мкг/мл [6, 11, 21]. Клинической значимостью в метаболизме ВК обладает ген *CYP2C9*, расположенный на хромосоме 10q24.1-24.3. Исследования, проведенные в различных этнических группах, выявили существование нескольких ОНВ гена *CYP2C9* (до 30 аллельных вариантов). Нормальным («мажорным») аллельным вариантом этого гена считается *CYP2C9*1*, а при некоторых его изменениях активность фермента снижается или фермент становится неактивным, что ведет к кумуляции ВК при стандартной фармакотерапии. Наиболее важными из них с точки зрения частоты в общей популяции и изученными являются полиморфные аллельные варианты *CYP2C9*2* (c.430 *C>T*; Arg144Cys) и *CYP2C9*3* (c.1075*A>C*; Ile359Leu).

Частота встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена, по данным разных авторов, вариабельна и зависит от этнических особенностей. У европейцев частота встречаемости распространенного генотипа *CYP2C9*1/*1* составляет около 60%, *CYP2C9*1/*2* – 11,1–20,2%, *CYP2C9*2/*2* – 1,0–1,4%, *CYP2C9*1/*3* – 6,32–17,23%, *CYP2C9*3/*3* – 0,8–2,4%, компаунд-гетерозигота *CYP2C9*2/*3* – 1,1–2,8%. В азиатской

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВК

Ген, локус	Фермент	Влияние	Источник
CYP2A6*4	CYP2A6	Носители одного или двух ОНВ CYP2A6*4 имеют более высокую концентрацию в ПК, в отличие от носителей мажорного варианта	6, 9
CYP2B6*6	CYP2B6	Носители CYP2B6*6 имеют более высокую концентрацию в ПК	6, 9, 10
CYP2C9*3 CYP2C9*2	CYP2C9	Носители гетерозиготных ОНВ CYP2C9*2 и CYP2C9*3 имеют более высокую концентрацию в ПК, чем носители распространенного генотипа	6, 9, 11
CYP2C19*2	CYP2C19	Носителям генотипа CYP2C19*2 требовались более высокие дозы для достижения целевой концентрации в ПК	6, 13

UGT1A6 19T>G 541A>G 552A>C	UGT1A6	Носителям ОНВ UGT1A6 19T>G, 541A>G и 552A>C требуются более высокие дозы ВК и более низкие откорректированные концентрации ВК в ПК	6, 14, 15
UGT2B7 161C>T 802C>T	UGT2B7	Пациенты с генотипом UGT2B7 -161C>T CC имели более низкую откорректированную концентрацию в ПК, чем пациенты с генотипом CT или TT. Носители генотипа UGT2B7 802C>T имели значительно более высокую концентрации, чем те, у которых не было данного ОНВ	6, 14, 16, 17
UGT1A3*5	UGT1A3	Носителям UGT1A3*5 требуется более высокая доза для достижения терапевтического диапазона препарата 50–100 мкг/мл	6, 17

популяции частота встречаемости генотипа *CYP2C9*1/*2* составляет 0,0–3,3%, *CYP2C9*2/*2* – 0,0%, *CYP2C9*1/**3 – 6,0–12,0%, компаунд-гетерозигота *CYP2C9*2/*3* – 0,0–3,3%. У афроамериканцев и канадских индейцев частота генотипа *CYP2C9*2* составляет 1–4%. Частота встречаемости генотипа *CYP2C9*3* – 6–10% у коренных канадских индейцев и 0,5–1,5% у афроамериканцев. Средняя частота встречаемости рассматриваемых вариантов в российской популяции: *CYP2C9*1* – 82%, *CYP2C9*2* – 11%, CYP2C9*3 – 7%. С учетом этнических особенностей частота «медленных» аллельных вариантов *CУP2C9*2* и *CYP2C9*3* у чукчей составляет 3% и 9%, у эвенков – 3% и 7% и у русских – 7,4% и 6,6% соответственно [9, 12].

Анализ метаболизма ВК (1 нМ) in vitro показал, что *CYP2C9*1* отвечает за образование 4-гидроксилированной ВК и 5-гидроксилированой ВК на 75–80%, тогда как *CYP2A6* обеспечивает около 50% образования 3-гидроксилированной ВК. *CYP2A6* и *CYP2B6* повышают степень окислительного метаболизма ВК по отношению к каталитической способности этих ферментов в микросомах печени человека [6, 9]. Другое исследование также подтвердило, что у носителей гомозиготного генотипа *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* снижается окислительная биотрансформация ВК [6]. У носителей генотипов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* отмечаются более высокие значения максимальной концентрации перечисленных выше препаратов в крови, периода их полувыведения, площади под фармакокинетической кривой по сравнению с лицами с гомозиготным генотипом *CYP2C9*1/*1*. Остаточная активность фермента CYP2C9 составляет около 12% у носителей генотипа *CYP2C9*2* и 5% при *CYP2C9*3*. Носители ОНВ гена *CYP2C9* обладают «медленным метаболизмом». У пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*2* концентрация ВК в крови была выше, чем у носителей *CYP2C9*1/*1*, что свидетельствует о снижении ферментативной активности изофермента 2C9 по сравнению с носителями мажорного ОНВ. Более высокая концентрация ВК в ПК показана у носителей *CYP2C9*3* и у компаунд-гетерозигот *CYP2C9*2/*3* в сравнении с носителями *CYP2C9*1* [12].

Корреляция с кумуляцией ВК у носителей *CYP2C9*3* прослеживалась не всеми авторами [6]. Хотя CYP-катализируемый метаболизм ВК количественно незначителен относительно других путей ее метаболизма, он представляет большой интерес из-за развития интоксикации в результате формирования ненасыщенных жирных кислот, являющихся промежуточными продуктами метаболизма ВК (4-ene-VPA, 4-OH-VPA и 5-OH-VPA), поскольку в последние годы убедительно показан их токсический эффект. Уровень этих трех токсичных метаболитов ВК в микросомах печени человека изменяется на 29, 28 и 31 % соответственно в случаях гетерозиготного носительства одного из ОНВ гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*), а при комбинированном носительстве обеих ОНВ (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) – на 61, 73 и 58% соответственно. Поэтому знание *CYP2C9*-статуса пациентов может способствовать оптимизации дозирования ВК и предотвращению НР [6,11].

Tan L. и соавт. (2010) сообщили, что носители генотипа *CYP2A6*4* имели более высокие средние концентрации ВК в ПК, чем те, у кого они отсутствовали. Между тем носители генотипа *CYP2B6*6* показали более высокие средние концентрации ВК в ПК, чем носители мажорного варианта [9]. Носительство полиморфных вариантов генов *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C9* могут объяснить некоторые существенные различия в фармакокинетике ВК среди пациентов. Хотя метаболизм ВК с помощью цитохрома P450 печени составляет незначительную часть, это важно для прогнозирования токсичных эффектов у пациентов с нарушениями глюкуронидации. Из-за противоречивых результатов о влиянии генетических вариантов CYP на фармакокинетику ВК необходимы большие исследования для проверки этих результатов и изучения новых генов-кандидатов [6].

Ген *UGT* Известно, что конъюгация глюкуронидацией является преобладающим путем метаболизма ВК. Приблизительно 20–70% ВК выделяется с мочой в виде конъюгатов глюкуронида. В настоящее время большое количество исследований по глюкуронидационной конъюгации ВК было сосредоточено на генах, включающих *UGT1A1, UGT1A9, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A3,*

UGT2B7 и *UGT2B15*. Исследование рекомбинантных ферментов и микросом печени человека с целью изучения влияния трех ОНВ (19T>G, 541A>G и 552A>C) гена *UGT1A6* показало, что *UGT1A6*2* продемонстрировал двукратное увеличение активности глюкуронидации ВК по сравнению с *UGT1A6*1* [6]. Однако дальнейшая работа подтвердила, что носительство генотипа *UGT1A6* не оказывает значительного влияния на глюкуронидацию ВК.

Выявлено, что носители *UGT1A6 19T>G, 541A>G* и *552A>C* требовали более высоких доз ВК и имели более низкое отношение концентрация – доза [14, 15]. Следовательно, носителям ОНВ *UGT1A6* может потребоваться более высокая поддерживающая доза ВК по сравнению с носителями распространенного варианта. Также широко обсуждается носительство ОНВ *UGT2B7*. Недавнее исследование ОНВ *UGT2B7 −161C>T* показало, что скорректированные концентрации ВК в ПК у пациентов с генотипом СС ниже, чем у пациентов с генотипом СТ или ТТ [16]. Однако в исследовании Hung C. C. и соавт. (2011) не было обнаружено положительной связи данного ОНВ у пациентов с эпилепсией. Еще два исследования подтвердили, что носители ОНВ *UGT2B7 802C>T* имели значительно более высокие концентрации ВК. Однако в других исследованиях не удалось определить какую-либо положительную корреляцию между вариантом *UGT2B7 802C>T* и концентрацией ВК в ПК [15,18]. С другой стороны, показано, что носительство *UGT2B7* не влияет на концентрацию ВК в ПК [17, 19]. Ограниченный размер выборки и возрастные вариации могут частично объяснить это несоответствие в разных исследованиях. Так, значения клиренса ВК были значительно снижены у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста [20]. Возраст имеет положительную корреляцию со скорректированной концентрацией ВК в ПК у пациентов детского возраста [19]. Показано, что носителям *UGT1A3*5* требовалась более высокая доза ВК, чтобы терапевтическая концентрация достигла референсного коридора 50–100 мкг/мл [21]. Следовательно, можно сделать вывод, что носительство ОНВ *UGT1A3* влияет на концентрацию ВК в ПК [6].

Ген *ABCB1* Транспортеры лекарств играют важную роль в фармакокинетике ВК. Сверхэкспрессия белков-переносчиков лекарств может регулироваться ядерным рецептором PXR [22, 23]. Среди них наиболее распространенные переносчики лекарств, связанные с ВК, включают транспортер Р-гликопротеина (P-gp), транспортер белков с множественной лекарственной устойчивостью, которые имеют фармакогенетическую значимость [6]. В настоящее время исследования в основном сосредоточены на изучении ОНВ гена *ABCB1 C3435T, G2677T/A* и *C1236T*. Исследования показали, что носительство ОНВ гена *ABCB1 C3435T* в значительной степени связано с лекарственной устойчивостью у пациентов с эпилепсией [6, 24]. Пациенты с генотипом *CC* гена *ABCB1 3435* были более склонны к резистентности по сравнению с носителями *TT*. Результаты метаанализа также указывают на то, что ОНВ *ABCB1 G2677T/A* может увеличить риск развития эпилепсии с лекарственной устойчивостью [25]. Однако другие исследования не смогли найти значимой корреляции этого ОНВ с фармакокинетикой ВК [6, 26, 27, 28].

Оптимизация дозировки препаратов ВК играет значительную роль в лечении эпилепсии, поэтому изучение генетических факторов, которые влияют на фармакокинетику препарата, может помочь улучшить персонализированные методы лечения [6].

2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности ВК

ВК проявляет свои фармакодинамические эффекты тремя основными путями: воздействует на различные уровни ГАМК, блокирует ионные каналы, а также выступает в качестве ингибитора гистондеацетилазы (HDAC) [6, 29]. ВК изменяет активность нейротрансмиттера ГАМК путем ингибирования деградации ГАМК, ингибирования ГАМК-трансаминазы, что приводит к увеличению ее синтеза и снижению конверсии [6, 30, 31]. Исследования in vitro показали, что ВК ингибирует ГАМК-трансаминазу, сукцинат-полуальдегид-дегидрогеназу (ALDH5A1) и α-кетоглутарат-дегидрогеназу (OGDH) для повышения уровня ГАМК в ГМ [6, 29, 32]. Показана важная роль в фармакологическом механизме ВК носительства ОНВ генов *ABAT* и *ALDH5A1* [6, 36]. Помимо воздействия на уровни ГАМК в ГМ, ВК может снижать возбудимость, блокируя различные ионные каналы, в том числе потенциал-зависимые натриевые каналы (гены *SCN*), калиевые каналы и кальциевые каналы [32, 33]. Установлено, что носительство ОНВ гена *SCN2A* rs2304016 значительно ассоциировано с эффективностью ВК [34, 36]. Результаты метаанализа показали, что носительство ОНВ генов *SCN1A*, *SCN2A* и *SCN3A* не оказало существенного влияния на эффективность ВК [6, 34, 35]. Одними из важнейших ионных каналов являются кальциевые каналы, которые не только принимают участие в эпилептогенезе, но и выступают в качестве мишени для ПЭП. Тем не менее в исследованиях Lv N. и соавт. (2015) не выявлено значимой корреляции между носительством ОНВ *CACNA1A, CACNA1C, CACNA1H* и эффективностью ПЭП [37].

ВК является ингибитором гистондеацетилазы, которая играет важную роль в транскрипции генов, подавляя деацетилирование гистонов и влияя на ряд важных факторов, включая репарацию ДНК, апоптоз, контроль клеточного цикла и дифференцировку [6, 38, 39]. Хотя ВК является одним из наиболее часто используемых ПЭП в мире, ее применение может быть ограничено из-за недостаточной эффективности или серьезных НР. Тяжелые НР включают повреждение печени, митохондриальную токсичность, тератогенность, гипераммониемическую энцефалопатию и другие неблагоприятные события [46]. Исследование по выделению гепатоцитов показало, что ВК-индуцированный окислительный стресс и дисфункция митохондрий предшествуют гепатотоксичности на животной модели [47]. Кроме того, ВК также индуцировала гепатотоксичность, вызывая разрушение лизосомальных мембран, а также образование активных форм кислорода (АФК) в результате метаболической активации CYP2E1 [6, 48]. CYP2E1 является эффективным изоферментом для производства АФК и одним из наиболее мощных индукторов окислительного стресса в клетках [6]. Образование АФК было защищено ингибиторами CYP2E1 (1-фенилимидазол и 4-метилпиразол). Генетические факторы и факторы окружающей среды могут повлиять на предрасположенность пациентов к НР ВК (табл. 2).

Ген *CPS1* В инструкции к препарату ВК указано противопоказание для пациентов с нарушениями цикла мочевины, у которых часто регистрировалась гипераммониемическая энцефалопатия после начала лечения. Было подтверждено, что пять ключевых ферментов участвуют в цикле мочевины, а именно: карбамоилфосфатсинтетаза 1 (CPS1), орнитинтранскарбамилаза (OTC), аргининсукцинат-синтаза (ASS1), аргининсукцинатлиаза (ASL) и аргиназа 1 (ARG1) [48]. Другая N-ацетилглутаматсинтаза (NAGS), экспрессируемая в митохондрии, также важна для функции цикла мочевины, поскольку она обеспечивает необходимый измененный активатор N-ацетилглутаминовой кислоты (NAG). Исследование митохондрий печени на животной модели показало, что метаболит вальпроил-КоА ингибирует активность NAGS, что приводит к накоплению аммиака [49]. CPS1 является первым ферментом, ограничивающим скорость в цикле мочевины, который ускоряет превращение аммония в карбамоилфосфат в печени. Нарушение функции CPS1 может быть результатом генетической изменчивости или эпигенетической регуляции при гепатоцеллюлярной карциноме [40]. Следовательно, возможно, что отсутствие CPS1 или снижение активности может приводить к гипераммониемии, вызванной приёмом ВК. Носительство ОНВ *CPS1 4217C>A* коррелирует с плохой активностью CPS1. Исследование, проведенное на японской популяции пациентов с эпилепсией, принимающих ВК как в моно-, так и в политерапии, продемонстрировало, что ОНВ *CPS1* 4217C>A является фактором риска развития гипераммониемии [41]. Этот результат также был подтвержден у пациентов с эпилепсией европейской популяции [6, 51].

Ген *GLUL* Аммиак также потребляется глутаминсинтетазой в цикле мочевины, который кодируется геном глутаминсинтетазы (*GLUL*). Исследование ОНВ rs107997771 гена *GLUL* показало, что он является новым фактором риска развития серьезной гипераммониемии во время лечения ВК [6, 16].

Ген *POLG* В ряде исследований было подтверждено, что изменения в гене *POLG* были в значительной степени связаны с ВК-индуцированной гепатотоксичностью [52, 53]. Гетерозиготные мутации p.Q1236H и p.E1143G в гене *POLG1* были ассоциированы с ВК-индуцированной печеночной недостаточностью [6, 42, 52]. Поэтому у пациентов с подозрением на митохондриальные заболевания следует проводить мо-

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры безопасности ВК

Ген	Локус	Влияние	Источник
CPS1	4217C4A	Носительство гетерозиготное или гомозиготное аллели А гена CPS1 4217C4A ассоциировано с развитием гипераммониемии	6, 40, 41
GLUL	rs107997771	У носителей аллели С ОНВ rs107997771 гена GLUL уровень аммиака в ПК был повышен	6, 16
POLG	p.Q1236H; p.E1143G	Гетерозиготное носительство ОНВ p.Q1236H и p.E1143G гена POLG1 ассоциировано с вальпроат-индуцированной печеночной недостаточностью	6, 42, 43
GST	GSTTI-/GSTM1-	У носителей ОНВ гена GSTM1 и GSTM1/GSTT1 уровень гамма-глутамилтрансферазы значительно выше	6, 44
SOD2	Val16Ala	Носители генотипа Val16Ala Val/Val гена SOD2 имеют высокую активность аланинаминотрансферазы в сравнении с носителями генотипа Val/Ala и Ala/Ala	6, 45

лекулярно-генетическое тестирование на носительство ОНВ гена *POLG* до начала лечения ВК.

Ген *GSTM* К факторам, участвующим в ВК-индуцированных повреждений печени относят глутатион-S-трансферазы (GST), катализирующие различные эндогенные вещества в результате окислительного стресса в печени. Исследования продемонстрировали значительное увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) у носителей *GSTM1 и GSTM1- / GSTT1-*, получавших ВК.

Ген *SOD2* Показано, что функциональный ОНВ гена *SOD2* связан с повышением аминотрансфераз ПК на фоне приема ВК. Показано, что у трети пациентов, получавших ВК в монотерапии, возникли НР со стороны печени: от обратимой дисфункции печени до необратимой печеночной недостаточности. Помимо гепатотоксичности, ВК также индуцирует тератогенность за счет нарушения экспрессии генов *IGF2R, RGS4, COL6A3, EDNRB* и *KLF6*, что связано с развитием дефекта нервной трубки и было показано на модели куриного эмбриона [6, 54]. Исследование Naoki O. и соавт. (2014) по влиянию наиболее распространенных и потенциально функциональных ОНВ генов антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы 2 (SOD2), глутатион-S-трансферазы M1 и глутатион-S-трансферазы T1 на повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы у пациентов, принимающих ВК, показало, что носительство ОНВ *Val16Ala SOD2* оказывает влияние на повышение ГГТ у пациентов с эпилепсией, принимающих препараты ВК. Средний процент пациентов с повышением ГГТ был выше у пациентов с генотипом *SOD2 Val/Val*, но без какой-либо умственной отсталости; с генотипом *SOD2 Val/Ala* или *Ala/Ala* и когнитивными нарушениями, а также с генотипом *SOD2 Val/Val* и когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами с генотипом *SOD2 Val Ala* или *Ala/Ala* без умственной отсталости (в 2–3 раза, в 3–4 раза и в 4–8 раза соответственно). Поэтому определение генотипа *SOD2* может быть полезным для предотвращения вальпроат-индуцированного повышения ГГТ [55].

Ген *CPS1* Исследование влияния ОНВ карбамоилфосфатсинтазы 1 (*CPS14217C> A*) на развитие гипераммониемии показало, что у пациентов с эпилепсией, принимающих ВК, ОНВ *CPS14217A* и количество совместно принимаемых ПЭП будут рассматриваться как факторы риска развития гипераммониемии, даже если концентрация ВК в ПК находится в референсном диапазоне [56].

Ген *COL1A1* Исследование взаимосвязи между ОНВ Sp1 гена *COL1A1* с нарушением костного метаболизма у лиц с эпилепсией показало, что носительство аллели S ОНВ *COL1A1 Sp1* было связано со снижением минеральной плотности бедренных костей и поясничного отдела позвоночника. Эта взаимосвязь еще более очевидна у пациентов, принимающих ВК. Так, 86% пациентов-носителей аллели S достигли значений остеопении на фоне приема ВК [57].

Ген *LEPR* и ***ANKK1*** Увеличение массы тела является одной из наиболее частых НР при приеме ВК, что приводит к другим эндокринным нарушениям и самостоятельной отмене препарата пациентами. Взаимосвязь между концентрацией ВК в ПК и увеличением веса является спорной. Сходство в изменении веса у монозиготных близнецов, получающих ВК, убедительно свидетельствует о том, что наследственные факторы вовлечены в этот эффект. Проведено исследование влияния носительства ОНВ в генах, ответственных за стимуляцию аппетита и энергетического гомеостаза, а также ассоциации концентрации ВК с повышением массы тела. Девятнадцать ОНВ в 11 генах были обнаружены с использованием платформы Sequenom MassArray iPlex. Выявлена значительная ассоциация с вальпроат-индуцированным увеличением веса ОНВ гена *LEPR:* rs1137101, rs1137101 и rs1800497 гена *ANKK1.* Тем не менее концентрация ВК в ПК у пациентов с повышением массы тела и без не имела статистически значимых различий (p = 0,121) [58].

Ген *XBP1* Известно, что ОНВ 116C/G в промоторной области гена *XBP1* связан с биполярным аффективным расстройством. Аллель G ОНВ *XBP1-116C/G* обладает сниженной XBP1-зависимой транскрипционной активностью по сравнению с аллелью C. Показало, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством, носителей аллели G ОНВ *XBP1-116C/G,* наблюдался лучший ответ на профилактическое лечение ВК по сравнению с носителями аллели C. Этот результат согласуется с данными in vitro, показывающими, что ВК улучшает реакцию на стресс эндоплазматического ретикулума (ER), связанного с аллелью G [59].

Гены фолатного цикла задействованы в развитии антиконвульсант-индуцированного тератогенеза. Показано, что носительство ОНВ генов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTRHFR)*, метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы редуктазы (*MTRR*) приводит к снижению активности ферментов фолатного цикла и усиливает влияние тератогенных факторов внешней среды на плод. По существующим данным, сочетанное носительство генотипов T/T и C/C гена *MTHFR* ассоциировано с низким уровнем фолиевой кислоты в ПК, при этом дополнительный прием ПЭП усугубляет нарушение фолатного цикла и может приводить к врожденным порокам развития [60, 61].

Бочановой Е.Н. (2017) был разработан алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК с учетом носительства генотипа *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* (рис. 1.1-1.4.) [3].

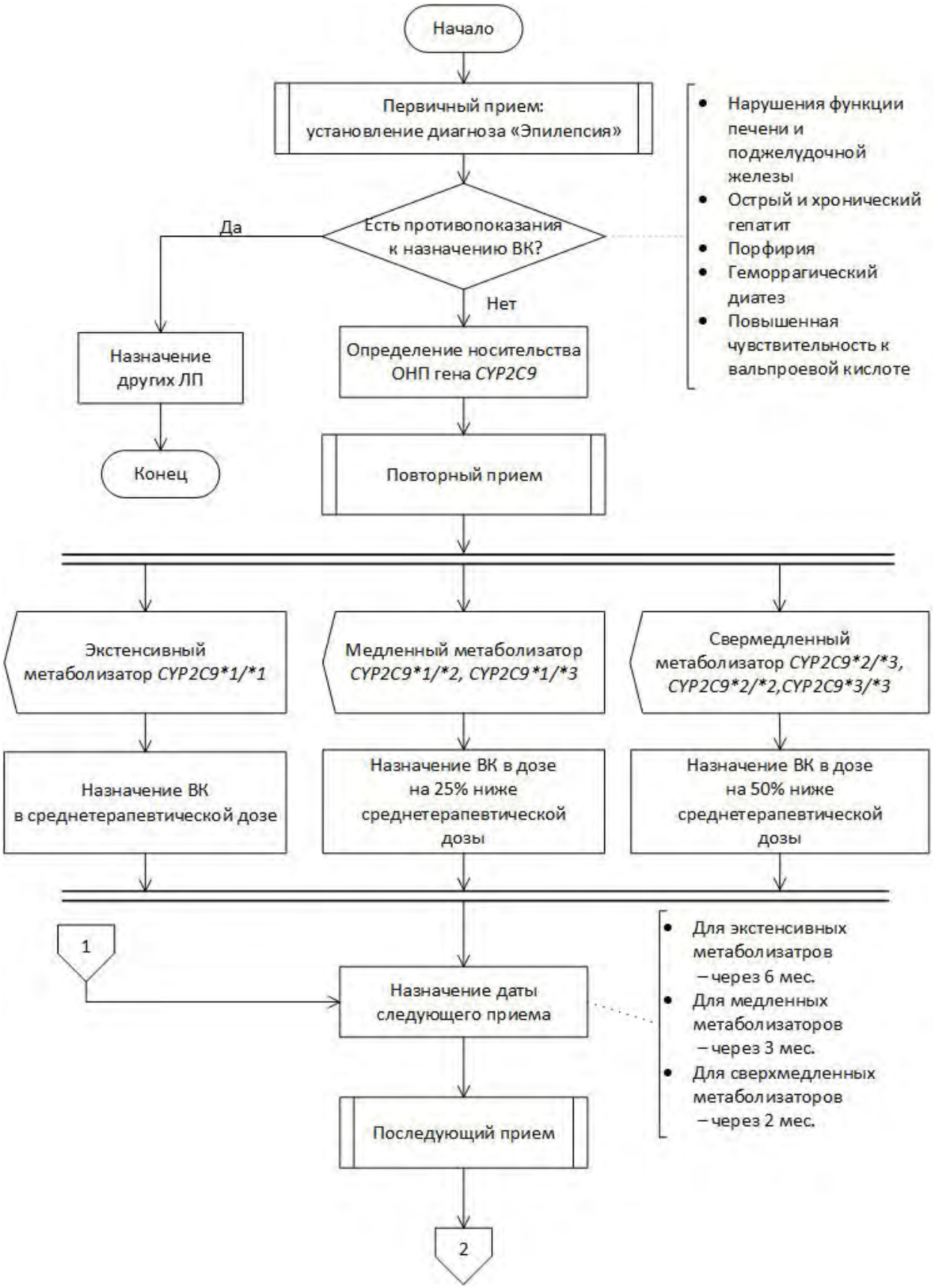


Рис. 1.1. Алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК (начало) [3].

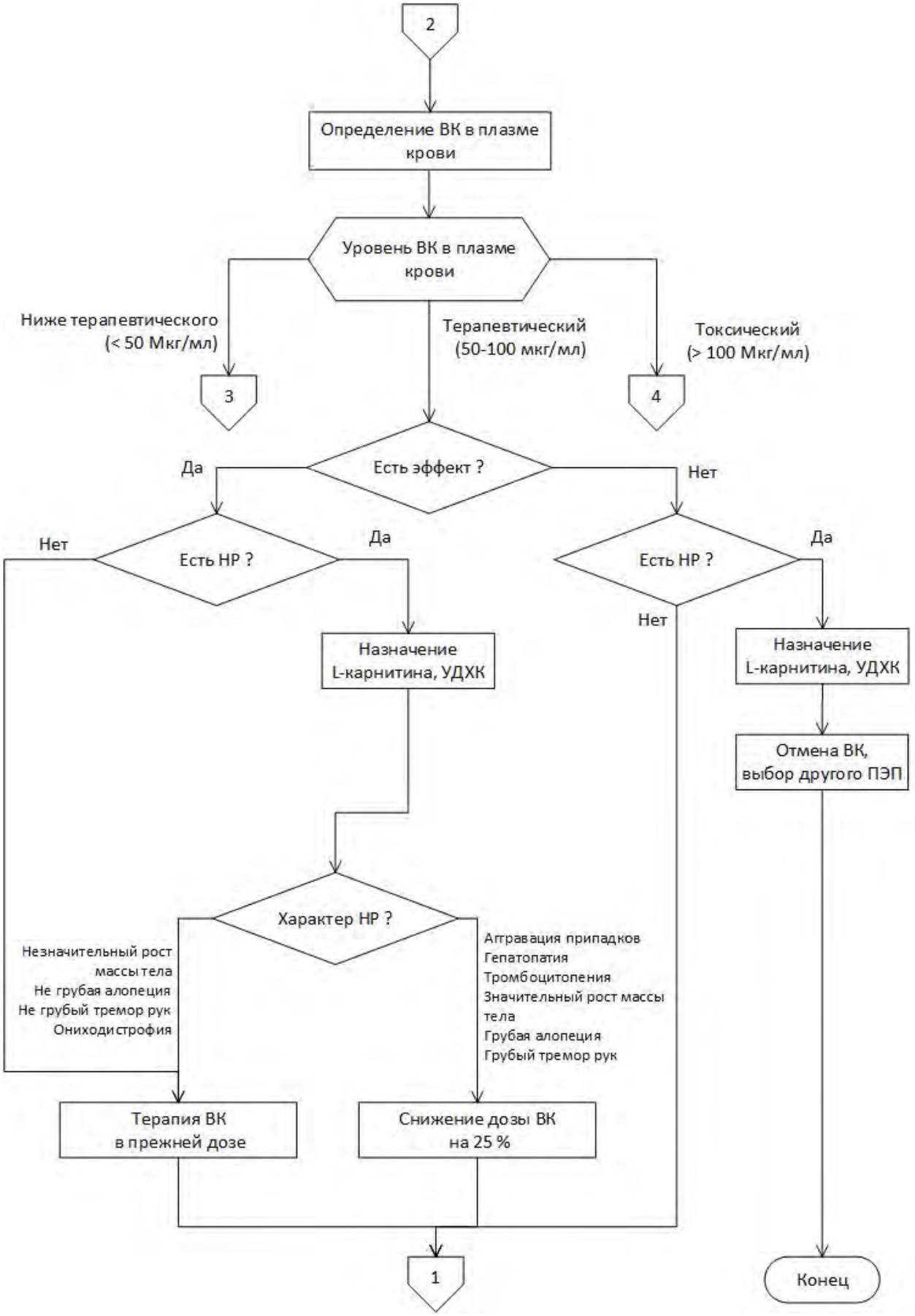


Рис. 1.2. Алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК (продолжение) [3].

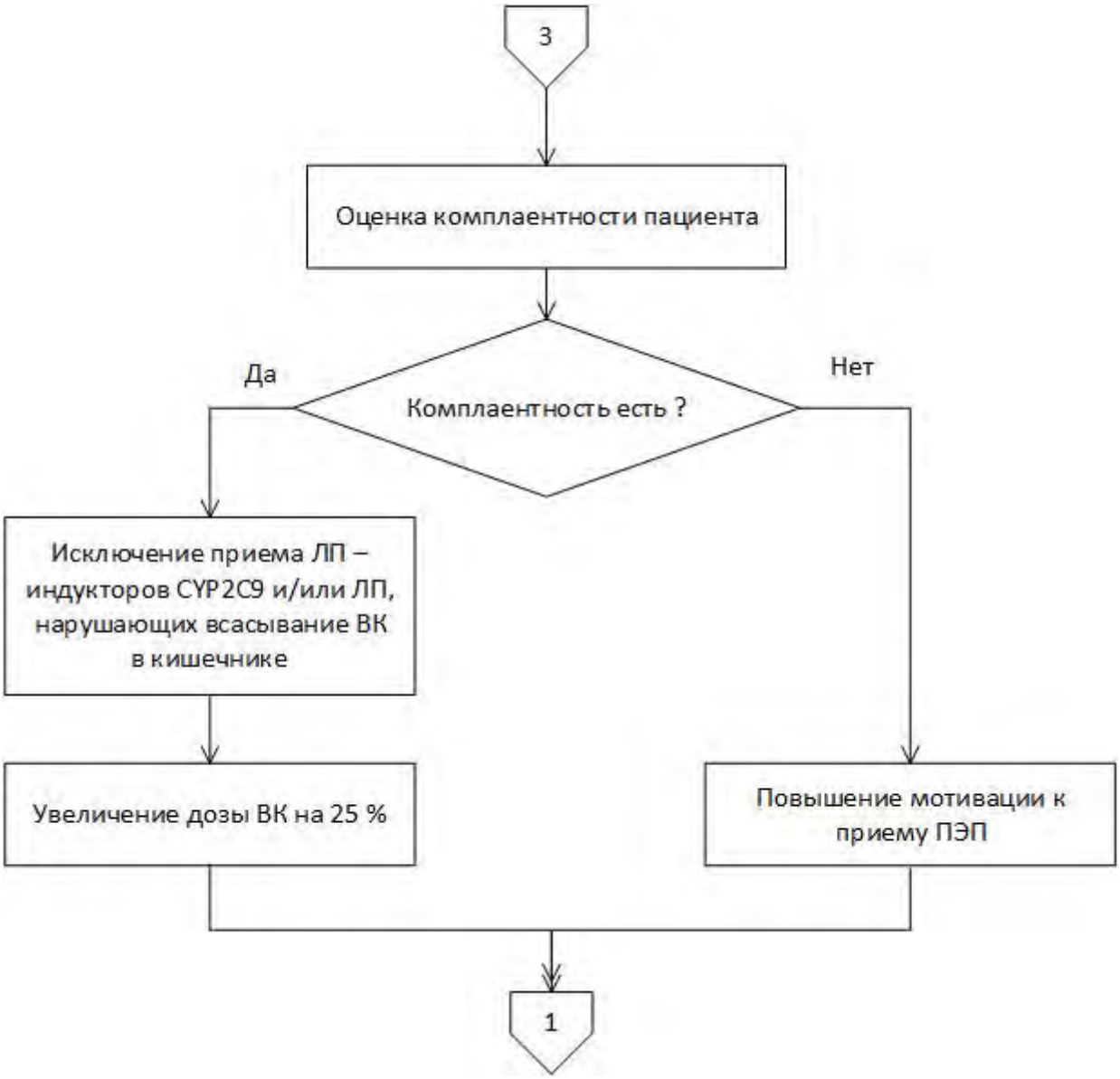


Рис. 1.3. Алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК (продолжение) [3].

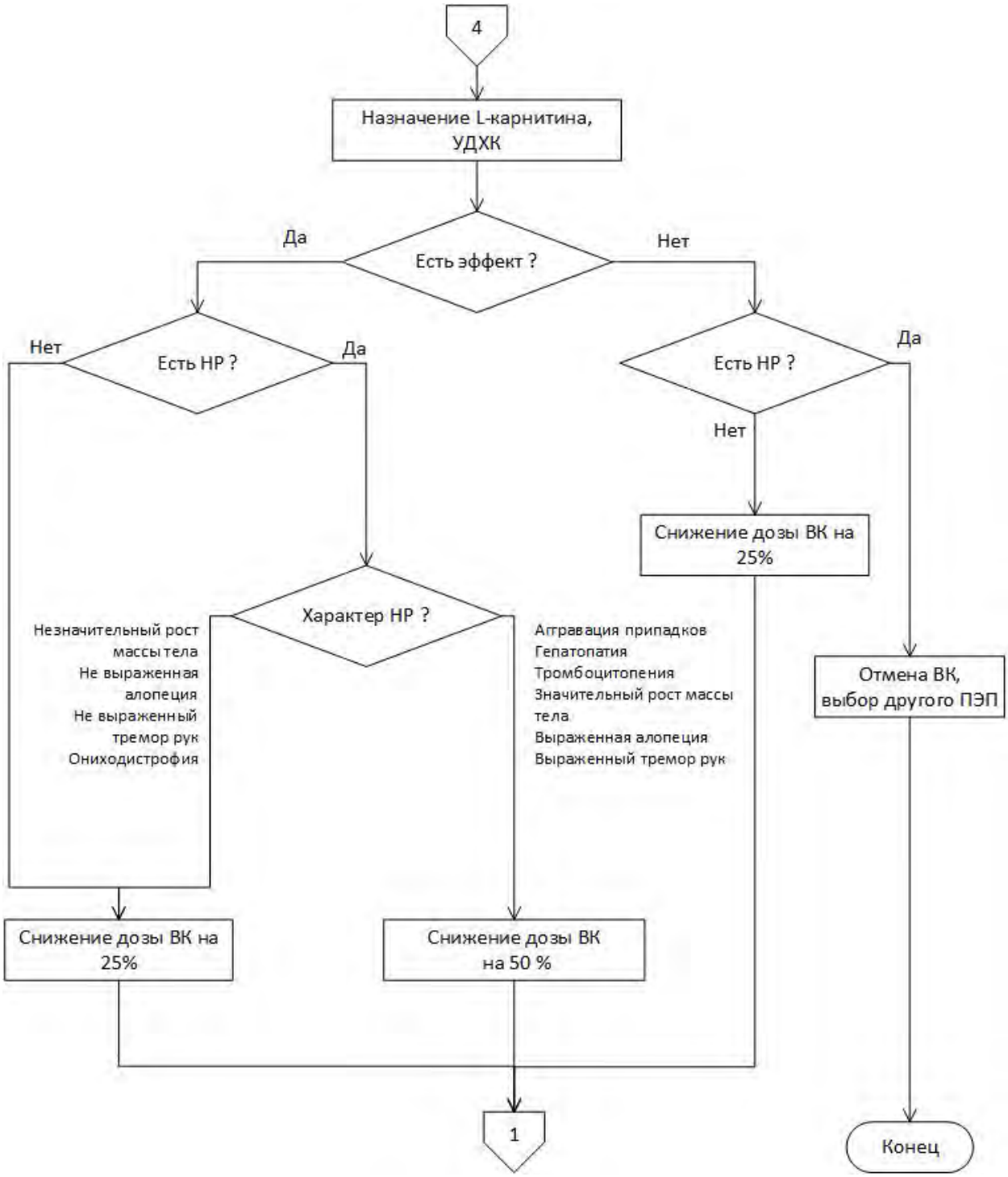


Рис. 1.4. Алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК (окончание) [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burton B.S. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate // Am Chem J. 1882; 3: 385-395.
2. Meunier H., Carraz G., Meunier Y., Eymard P., Aimard M. Proprietes pharmacodynamiques de l'acide n-dipropy-lacetique // Therapie. 1963; 18: 435-438.
3. Бочанова Е.Н. Оптимизация фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке безопасности лекарственных средств. Красноярск, 2017. 207 с.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей – М. : 2010. – 720 с.
5. Дмитренко Д.В. Эпилепсия и беременность: монография // М.: Медика. 2014: 142.
6. Zhu M.M., Li H.L., Shi L.H., Chen X.P., Luo J., Zhang Z.L. The pharmacogenomics of valproic acid // J Hum Genet. 2017 Dec; 62(12):1009-1014. doi: 10.1038/jhg.2017.91.
7. Dickinson R.G., Hooper, W. D., Dunstan, P. R. & Eadie, M. J. Urinary excretion of valproate and some metabolites in chronically treated patients // Ther. Drug Monit. 1989: 11,127–133.
8. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate // Psychopharmacol Bull. 2003;37 (2):25-42. PMID: 14624231.
9. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P., Ou J.R., Song J.H., Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients // Clin Neurol Neurosurg. 2010 May;112(4):320-323. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.01.002.
10. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R., Tong V., Abbott F.S., Chang T.K. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype // Toxicol Sci. 2006 Dec;94(2):261-271.PMID: 16945988.
11. Budi T., Toth K., Nagy A., Szever Z., Kiss A., Temesvári M., Háfra E.et al.. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children // Epilepsia. 2015; 56(6): 849-855.
12. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Исследование полиморфизма гена *CYP2C9* у женщин, принимающих вальпроаты // Медицинская генетика. 2015. №10. С. 36–42.
13. Voso M.T., Santini V., Finelli C., Musto P., Pogliani E., Angelucci E., Fioritoni G. et al. Valproic acid at therapeutic plasma levels may increase 5-azacytidine efficacy in higher risk myelodysplastic syndromes // Clin Cancer Res. 2009 Aug 1;15(15):5002–5007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0494.
14. Hung C.C., Ho J.L., Chang W.L., Tai J.J., Hsieh T.J., Hsieh Y.W., Liou H.H. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization // Pharmacogenomics. 2011 Aug; 12(8):1107-17. doi: 10.2217/pgs.11.64.
15. Guo Y., Hu C., He X., Qiu F. & Zhao, L. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy // Drug Metab. Pharmacokinet.2012; 27, 536–542. PMID: 2309935.
16. Inoue K., Suzuki E., Yazawa R., Yamamoto Y., Takahashi Y., Imai K. et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C4T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients // Ther. Drug Monit.2014; 36, 406–409. PMID 24365988.
17. Sun Y.X., Zhuo W.Y., Lin H., Peng Z.K., Wang H.M., Huang H.W. et al. The influence of UGT2B7 genotype on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients // Epilepsy Res. 2015; 114, 78–80. doi:10.1016/j.seizure.2017.07.005.
18. Chu X.M., Zhang L.F., Wang G.J., Zhang S.N., Zhou J.H. & Hao, H.P. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012; 68, 1395–1401. doi:10.3923/ijp.2017.495.500.
19. Wang Q., Zhao L., Liang M., Dong Y., Yun W., Qiu F. et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy comedicated with lamotrigine // Ther. Drug Monit.2016; 38, 343–349. doi:10.1097/FTD.0000000000000271.
20. Fattore C., Messina S., Battino D., Croci D., Mamoli D., Perucca E. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. // Epilepsy Res. 2006 Aug; 70(2-3):153-160. PMID: 16730950.
21. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? // Epilepsia. 2012; Dec;53 (7):26-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03712.x.
22. Stepien K.M., Tomaszewski M., Tomaszewska J., Czuczwar S.J. The multidrug transporter P-glycoprotein in pharmacoresistance to antiepileptic drugs // Pharmacol. Rep.2012;64(5):1011–1019.
23. Kumari R., Lakhan R., Garg R.K., Kalita J., Misra U.K., Mittal B. Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population // Indian J Hum Genet. 2011 May; 17 (1):32-40. doi:10.4103/0971-6866.80357
24. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J., Allen Hauser W., Mathern G., Moshé S.L. et al.. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. 2010 Jun; 51(6):1069-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
25. Yu L., Liao W.P., Yi Y.H., Qiu G. ABCB1 G2677T/A polymorphism is associated with the risk of drug-resistant epilepsy in Asians// Epilepsy Res. 2015 Sep;115:100-108. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.05.015.
26. Haerian B.S., Roslan H., Raymond A.A., Tan C.T., Lim K.S., Zulkifli S.Z., et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: a systematic review and meta-analysis // Seizure.2010;19(6):339–346. doi: 10.1016/j.seizure.2010.05.004.
27. Haerian B.S., Lim K.S., Tan C.T., Raymond A.A., Mohamed Z. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis // Pharmacogenomics. 2011;12(5):713–725. doi: 10.2217/pgs.10.212.
28. Turgut G., Kurt E., Sengul C., Alatas G., Kursunluoglu R., Oral T. et al. Association of MDR1 C3435T polymorphism with bipolar disorder in patients treated with valproic acid // Mol. Biol. Rep. 2009; 36, 495–499. Doi: 10.1007/s11033-007-9206-z.
29. Ghodke-Puranik Y., Thorn C. F., Lamba J. K., Leeder J. S., Song W., Birnbaum A.K. et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics // Pharmacogenet.Genomics. 2013; 23, 236–241. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.
30. Chateauvieux S., Morceau F., Dicato M. & Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid// J. Biomed. Biotechnol. 2010. doi:10.1155/2010/479364.
31. Mesdjian E., Ciesielski L., Valli M., Bruguerolle B., Jadot G., Bouyard P., Mandel P. Sodium valproate: kinetic profile and effects on GABA levels in various brain areas of

the rat// Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1982; 6(3):223-33. PMID: 6815713.

32. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future// CNS Drug Rev. 2003 Summer;9(2):199-216. PMID: 12847559.

33. VanDongen A.M., VanErp M.G., Voskuyl R.A. Valproate reduces excitability by blockage of sodium and potassium conductance // Epilepsia. 1986 May-Jun;27(3):177-182. PMID: 3084227

34. Haerian B.S., Baum L., Kwan P., Tan H.J., Raymond A.A., Mohamed Z. SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis // Pharmacogenomics. 2013 Jul;14(10):1153-1166. doi:10.2217/pgs.13.104.

35. Haerian B.S., Baum L, Tan H.J., Kwan P., Raymond A.A., Saruwatari J., Nakagawa K., Mohamed Z. SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: a multicenter study// Pharmacogenomics. 2012 Oct;13(13):1477-1485. doi: 10.2217/pgs.12.127.

36. Li X., Zhang J., Wu X., Yan H., Zhang Y., He R.H., Tang Y.J. et al. Polymorphisms of ABAT, SCN2A and ALDH5A1 may affect valproic acid responses in the treatment of epilepsy in Chinese // Pharmacogenomics.2016;17:2007–2014.

37. Lv N., Qu J., Long H., Zhou L., Cao Y., Long L., Liu Z. et al.. Association study between polymorphisms in the CACNA1A, CACNA1C, and CACNA1H genes and drug-resistant epilepsy in the Chinese Han population// Seizure. 2015 Aug;30:64-9. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.013.

38. Göttlicher M., Minucci S., Zhu P., Krämer O.H., Schimpf A., Giavara S., Sleeman J.P. et al.Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells// EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-6978. PMID: 11742974.

39. Chavez-Blanco A., Perez-Plasencia C., Perez-Cardenas E., Carrasco-Legleu C., Rangel-Lopez E., Segura-Pacheco B. et al. Antineoplastic effects of the DNA methylation inhibitor hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid in cancer cell lines // Cancer Cell. 2006; Int. 6, 2.doi:10.1186/1475-2867-6-2.

40. Liu H., Dong H., Robertson K., Liu C. DNA methylation suppresses expression of the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) in human hepatocellular carcinoma //Am J Pathol. 2011 Feb;178(2):652-661. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.10.023.

41. Yagi M., Nakamura T., Okizuka Y., Oyazato Y., Kawasaki Y., Tsuneishi S., et al. Effect of CPS1 4217C>a genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia// Pediatr Int. 2010;52:744–748. doi:10.1111/j.1442-200x.2010.03157.x.

42. Hudson G. Mitochondria DNA polymerase-γ and human disease // Hum. Mol. Genet.2006; 15,244–252. doi:10.1093/hmg/ddl233

43. Sitarz K.S., Elliott H.R., Karaman B.S., Relton C., Chinnery P.F. & Horvath, R. Valproic acid triggers increased mitochondria biogenesis in POLG-deficient fibroblasts //Mol. Genet. Metab.2014; 112, 57–63. doi:10.1016/j.ymgme.2014.03.006

44. Hynynen J., Komulainen T., Tukiainen E., Nordin A., Arola J., Kalviainen R. et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and theprognosis after liver transplantation// Liver Transpl. 2014;20, 1402–1412. doi:10.1002/lt.23965

45. Fukushima Y., Seo T., Hashimoto N., Higa Y., Ishitsu T. & Nakagawa K. Glutathione-S-transferase (GST) M1 null genotype and combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are risk factors for increased serum γ-glutamyltransferase in valproic acid-treated patients// Clin. Chim. Acta. 2008;389, 98–102. doi:10.1016/j.cca.2007.11.035

46. Nanau R. M. & Neuman M. G. Adverse drug reactions induced by valproic acid// Clin. Biochem. 2013; 46, 1323–1338. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012

47. Tong V. Valproic acid II: effects on oxidative stress, mitochondria membrane potential,and cytotoxicity in glutathione-depleted rat hepatocytes //Toxicol. Sci. 2005; 86,436–443. doi:10.1093/toxsci/kfi185

48. Pourahmad J., Eskandari M. R., Kaghazi A., Shaki F., Shahraki J. & Fard J. K. A new approach on valproic acid induced hepatotoxicity: involvement of lysosomal membrane leakiness and cellular proteolysis// Toxicol. In Vitro. 2012; 26, 545–551 (2012). doi:10.1016/j.tiv.2012.01.020

49. Mitchell S., Ellingson C., Coyne T., Hall L., Neill M., Christian N. et al. Genetic variation in the urea cycle: a model resource for investigating key candidate genes for common diseases// Hum. Mutat. 30, 57–60 (2009). doi:10.1002/humu.20813

50. Aires C.C., van Cruchten A., Ijlst L., de Almeida I. T., Duran M., Wanders R. J. et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA// J. Hepatol. 2011;55, 426–434. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.031

51. Janicki P. K., Bezinover D., Postula M., Thompson R. S., Acharya J., Acharya V. et al. Increased occurrence of valproic acid-induced hyperammonemia in carriers of T1405N polymorphism in carbamoyl phosphate synthetase 1 gene// ISRN Neurol 2013, 1–4 . doi:10.1155/2013/261497

52. Stewart J. D., Horvath R., Baruffini E., Ferrero L., Bulst S., Watkins P. B. et al. Polymerase γ Gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. //Hepatology. 2010; 52, 1791–1796. doi:10.1002/hep.23891

53. Saneto R.P., Lee I.C., Koenig M.K., Bao X., Weng S.W., Naviaux R.K. et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders// Seizure. 2010; 19, 140–146. doi:10.1016/j.seizure.2010.01.002

54. Hsieh C.L., Chen K.C., Ding C.Y., Tsai W.J., Wu J F. & Peng C.C. Valproic acid substantially downregulated genes folr1, IGF2R, RGS2, COL6A3, EDNRB, KLF6, and pax-3, N-acetylcysteine alleviated most of the induced gene alterations in chickenembryo model// Rom. J. Morphol. Embryol.2013; 54, 993–1004. doi:10.1016/j.tox.2011.10.015.

55. Ogusu N., Saruwatari J., Nakashima H. et al. Impact of the superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of γ-glutamyltransferase in patients with epilepsy: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis // PLoS One. 2014; 9(11):e111066. doi:10.1371/journal.pone.0111066.

56. Yagi M., Nakamura T., Okizuka Y., Oyazato Y., Kawasaki Y. Tsuneishi S., Sakaeda T. et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia // Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2010; 52 (5): 689-854. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03157.x.

57. Villegas-Martínez I., de-Miguel-Elízaga I., Carrasco-Torres R., Marras C., Canteras-Jordana M., Yedra-Guzmán M.J., Martínez-Villanueva M. et al. The COL1A1 SP1 polymorphism is associated with lower bone mineral density in patients treated with valproic acid // Pharmacogenet Genomics. 2016 Mar; 26(3):126-132. doi: 10.1097/FPC.0000000000000199.

58. Li H., Wang X., Zhou Y., Ni G., Su Q., Chen Z., Chen Z. et al. Association of LEPR and ANKK1 Gene Polymorphisms with Weight Gain in Epilepsy Patients Receiving Valproic Acid // Int JNeuropsychopharmacol. 2015 Mar 3; 18(7): pyv021. doi: 10.1093/ijnp/pyv021.

59. Lee S.Y., Chen S.L., Wang T.Y., Chang Y.H., Chen P.S, Huang S.Y., Tzeng N.S. et al. The COMT Val158Met Polymorphism Is Associated With Response to Add-on Dextromethorphan Treatment in Bipolar Disorder // J Clin Psychopharmacol. 2017 Feb; 37(1):94-98. doi: 10.1097/JCP.0000000000000633.

60. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Газенкампф К.А. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития плода у женщин, принимающих противоэпилептические препараты // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. № 6 (4). С. 16–22.

61. Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №1. С. 31–39.

62. Puranik S., Sahu P.P., Srivastava P.S., Prasad M. NAC proteins: regulation and role in stress tolerance // Trends Plant Sci. 2012 Jun;17(6):369-81. doi:10.1016/j.tplants.2012.02.004.

8.2. Фармакогенетика карбамазепина

Карбамазепин (КМЗ) – дибензазепин, ЛС из группы производных карбоксамида. Структурно КМЗ близок к трициклическим антидепрессантам, имеет структурное сходство с имипрамином. В основном КМЗ используется в качестве ПЭП при фокальных моторных припадках и тонико-клонических припадках. КМЗ оказывает умеренный нормотимический эффект. Одним из показаний к применению КМЗ, наряду с эпилепсией, является терапия биполярного аффективного расстройства [1, 2]. Многочисленные исследования подтвердили, что КМЗ эффективен как при стабилизации маниакальной аффективной фазы, так и при профилактике рецидива [3]. В 1953 году КМЗ был открыт В. Шиндлером (Базель, Швейцария), а в 1960 году он разработал синтез этого ЛС [4]. В 1962 году КМЗ стал применяться при невралгии тройничного нерва. С 1965 года КМЗ был зарегистрирован и стал использоваться в качестве ПЭП в Великобритании, с 1974 года – в США, с 1997 года – в России. С 1971 года в Японии КМЗ стал использоваться при терапии биполярных расстройств и агрессии, резистентных к АП [5, 6, 7].

Хотя КМЗ относится к ПЭП 1-го поколения, он по-прежнему назначается как взрослым, так и детям. При сравнении показателей назначения ПЭП среди детей с эпилепсией в Хорватии показатель КМЗ уступал только препаратам вальпроевой кислоты (37% против 51%) [8]. Около 33,3% детей с эпилепсией в Иордании [9] получали КМЗ в 2014 году, и до 2013 года КМЗ был наиболее часто назначаемым ПЭП пациентам в Бангладеш в возрастной группе 11–30 лет (67%) [10]. В развитых странах (Австралия [11], Норвегия [12], Гонконг [13] и др.) в последние годы наблюдается тенденция к снижению использования КМЗ и замене его ПЭП 2-го и 3-го поколений, но это снижение не превысило 30% от предыдущего уровня прописывания [14].

В Красноярском крае Российской Федерации уровень потребления КМЗ среди ПЭП также уступает по потреблению только препаратам ВК (87,42 и 295,99 DDD /1000 пациентов в день соответственно), но существенно превышает уровень потребления других ПЭП (например, топирамат 48,06 DDD/1000 пациентов в день, леветирацетам 19,2 DDD /1000 пациентов в день, ламотриджин 17,43 DDD/1000 пациентов в день) [15]. Частота назначения КМЗ при лечении эпилепсии также уступает только препаратам ВК (25,3% и 60,85% соответственно), превышая частоту назначения других ПЭП при лечении большинства форм эпилепсии, таких как G40.0, G 40.1, G40.3, G40.4, G40.5 Сравнение частоты развития нежелательных реакций (НР) выявило более редкую регистрацию НР при применении КМЗ, чем при использовании ВК (25,90% против 40,32%, $p<0,05$). При сравнении частоты развития НР на КМЗ и на другие ПЭП статистически значимого преимущества последних перед КМЗ в части безопасности их применения не обнаружено, а частота топирамат-индуцированных НР была статистически значимо выше (43,64% против 25,90%; $p<0,05$) [16].

Аггравация эпилептических припадков – парадоксальный фармакодинамический эффект ПЭП, в результате которого увеличивается либо частота эпилептических припадков, либо количество новых припадков, у пациентов, принимающих КМЗ, была невысокой (3,19%) и статистически значимо не отличалась по сравнению с пациентами, принимающими вальпроаты (5,28%, $p>0,05$). При этом аггравация кластеров на фоне приема КМЗ отсутствовала, а на фоне приема леветирацетама, ламотриджина и топирамата зарегистрирована в 1,34%, 1,18% и 0,61% случаев соответственно [17].

В структуре КМЗ-индуцированных НР наиболее часто отмечается развитие нарушений рит-

ма сердца (20%), сонливость (20%) и поражения кожи (5%) [18]. Спектр КМЗ-индуцированных НР достаточно широк и во многом генетически детерминирован. Успехи бурно развивающейся новой отрасли медицинской науки – персонализированной медицины – свидетельствуют о том, что определение и учет носительства ОНВ генов, влияющих на фармакологический ответ на действие КМЗ, является областью интересов фармакогенетических исследований, а разработка методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма пациента на действие КМЗ выступает задачей клинической психоневрологии и психофармакогенетики [19, 20, 21, 22].

Механизм действия

Механизм действия КМЗ имеет сходство с механизмом действия ПЭП группы производных гидантоина. Лидирующая гипотеза основывается на том, что КМЗ блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы в мембранах нейронов ЦНС, позволяющих нейронам генерировать потенциалы действия. Уменьшение количества доступных для активации возбуждающих потенциал-зависимых натриевых каналов (терапевтические концентрации КМЗ инактивируют около 50% каналов) повышает порог возбудимости нейронов. Этот механизм действия КМЗ приводит к изменению синаптического проведения импульсов, предотвращая возникновение серийных разрядов, повышая судорожный порог и уменьшая риск развития эпилептического приступа.

ГАМК, являющаяся ингибиторным нейротрансмиттером в ЦНС, играет важную роль в регуляции нейротрансмиссии дофамина и глутамата. Действие КМЗ может быть связано и с усилением проводимости тормозных потенциал-зависимых хлорных каналов, выражающимся в кратковременном воздействии на субъединицы α1, β2, γ2 ГАМКА-рецепторов, ассоциированных с данными каналами. Предложены следующие гипотезы действия КМЗ: снижение высвобождения глутамата, являющегося возбуждающим нейромедиатором в ЦНС; увеличение проводимости тормозных потенциал-зависимых калиевых каналов; модуляция возбуждающих потенциал-зависимых кальциевых каналов [23]. Показано, что пациенты с биполярным аффективным расстройством имеют более низкие уровни ГАМК, что приводит к эксайтотоксичности и может индуцировать апоптоз нейронов. Интересно также, что длительное применение КМЗ способствует повышению регуляции ГАМК-рецепторов в гиппокампе, приводя к этому в качестве потенциального конвергентного механизма для стабилизации настроения. КМЗ является агонистом ГАМК-рецепторов, поскольку было также показано, что он потенцирует ГАМК-рецепторы, состоящие из субъединиц α1, β2 и γ2. Этот механизм может способствовать эффективности КМЗ при невропатической боли и биполярном аффективном расстройстве [24]. Глутамат является универсальным возбуждающим нейромедиатором. КМЗ способен слабо блокировать приток кальция через глутаматные рецепторы подтипа NMDA. Кроме того, КМЗ может оказывать антиглутаматное действие как за счет снижения выделения глутамата, так и за счет относительного снижения постсинаптической эффективности глутамата и ингибирования притока кальция. Антидепрессивное и стабилизирующее настроение под действием КМЗ связывают с его глутаматным антагонизмом [25].

Дофамин является основным нейротрансмиттером, участвующим в патофизиологическом механизме биполярных расстройств. Нормотимические эффекты КМЗ могут быть связаны с подавлением обмена дофамина. КМЗ не является прямым антагонистом рецепторов дофамина и оказывает свое действие на систему дофамина посредством ряда других механизмов. Длительное применение КМЗ приводит к снижению плотности D2-рецепторов и фосфорилирования D2-подобных рецепторов. Сообщалось о повышении уровня дофамина в префронтальной коре после хронического введения КМЗ. Также КМЗ снижает уровни метаболита дофамин – гомованиловой кислоты – в ликворе у пациентов с аффективным расстройством после введения пробенецида, что согласуется с его способностью уменьшать оборот дофамина у животных [26].

КМЗ блокирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и G-белки, может усиливать некоторые инозитолфосфатазы, увеличивает мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Хроническое введение КМЗ повышает уровень GRK3 в мозге крыс, который участвует в гомологичной десенсибилизации рецепторов, связанных с активированным агонистом (G-белком). По данным посмертного исследования, уровень GRK3 снижается у пациентов с биполярным аффективным расстройством [27]. Также показано, что КМЗ уменьшает высвобождение норадреналина, являющегося основным нейромедиатором, участвующим в патогенезе биполярного аффективного расстройства [28].

Эффект КМЗ в облегчении боли связан с блокадой синаптической передачи в ядре тройничного нерва и с уменьшением посттетанического потенцирования синаптической передачи в спинном мозге. КМЗ также обладает антихолинергическим, центральным антидиуретическим, антиаритмическим, миорелаксирующим, анти-

депрессивным (возможно, посредством блокады высвобождения норадреналина), седативным свойствами, а кроме того, может блокировать нервно-мышечную передачу.

Лекарственные формы

КМЗ представляет собой липофильное трициклическое соединение, слабо растворимое в воде, которое обычно назначают перорально в различных составах: таблетки (обычного или пролонгированного действия), капсулы (пролонгированного действия), жевательные таблетки и суспензия [29]. Препарат также существует в форме суппозиториев для особых обстоятельств, когда пациенты не могут использовать КМЗ перорально (критически больные пациенты или такие состояния, как сильная рвота или потеря сознания) [30, 31]. Абсолютная биодоступность КМЗ долгое время не определялась, поскольку отсутствовала внутривенная лекарственная форма препарата. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что биодоступность КМЗ находится в пределах между 75 и 85% [32, 33, 34].

Скорость абсорбции КМЗ высокая для суспензии и жевательных таблеток, а низкая для капсул или таблеток с пролонгированным высвобождением. Пиковая концентрация в ПК пероральной суспензии КМЗ и обычных таблеток достигается в течение 1-2 и 4-5 ч соответственно [35, 36]. Употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока на протяжении всего лечения КМЗ может значительно повысить уровень КМЗ в ПК. Прием КМЗ с пищей повышает его биодоступность.

Фармакокинетика

Транспорт КМЗ через биологические мембраны, особенно в кишечнике и ГМ, происходит через два основных переносчика: белок 1 с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), также известный как Р-гликопротеин, и белок 2 с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), которые являются продуктами, АТФ-связывающими кассетные подсемейства В (ABCB1) и С2 (ABCC2) соответственно [37, 38]. Эти белки-переносчики расположены на апикальной поверхности эпителиальных клеток кишечника и эндотелиальных клеток капилляров ГМ. Показано, что они могут ограничивать биодоступность КМЗ при пероральном приеме препарата и снижать уровни КМЗ во внеклеточном пространстве головного мозга.

КМЗ, попадая в печень, запускает индукцию экспрессии печёночной микросомальной ферментативной системы семейства цитохрома Р450, в первую очередь изофермента 3А4 (CYP3A4), которая метаболизирует КМЗ посредством гидроксилирования (бета-окисления). КМЗ почти полностью метаболизируется в печени, и только около 5% препарата выводится в неизмененном виде. Основным путем метаболизма является превращение КМЗ в 10,11-эпоксид (CBZ-E). В первую очередь эта реакция катализируется изоферментом CYP3A4 цитохрома Р450 печени, хотя изофермент CYP2C8 также играет роль в гидроксилировании КМЗ. Кроме того, рассматривается участие изофермента CYP3A5 в метаболизме КМЗ [39]. Незначительные метаболические пути включают гидроксилирование кольца с образованием 2-гидрокси-КМЗ (2-OH-CBZ) и 3-гидрокси-КМЗ (3-OH CBZ). Сложный и, по-видимому, изменчивый метаболизм и транспорт КМЗ вовлекает множество полиморфных ферментов и белков-переносчиков, что представляет собой важную и интересную цель для фармакогенетических исследований.

Основной путь метаболизма КМЗ, который соответствует превращению препарата в его наиболее важный и активный метаболит CBZ-E, зависит от активности трех изоферментов цитохрома Р450 печени, а именно: CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C8 [39, 40]. Менее значимый путь метаболизма КМЗ (образование 3-гидрокси-КМЗ) катализируется преимущественно с участием изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и CYP2A6 [39] и в меньшей мере изоферментом CYP1A2 [41]. Дальнейшая биоактивация КМЗ в реактивные метаболиты в основном зависит от изофермента CYP3A4 [41], но также описано участие изофермента CYP2C19 [39]. После начала терапии концентрации КМЗ в ПК пациента соответствуют периоду полувыведения, но могут быть вариабельны у каждого конкретного пациента. Однако следует учитывать, что после накопления достаточного количества КМЗ в гепатоцитах активность изофермента CYP3A4 повышается, ускоряя клиренс КМЗ и укорачивая период его полувыведения. Аутоиндукция КМЗ сохраняется и в случае наращивания его дозы, но плато концентрации КМЗ в плазме крови обычно достигается в течение первой недели от начала приема поддерживающей дозы. Концентрация КМЗ в крови стабизилизируется на 2–3-й неделе от начала терапии. Эти особенности фармакокинетики КМЗ объясняют достаточно строгий подход к выбору данного ПЭП и его суточной дозировки, кратности и длительности приема. Эффективность и безопасность КМЗ необходимо контролировать при помощи регулярного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в связи с его узким терапевтическим коридором (4–12 мкг/мл) [43, 44]. Однако есть аспект, требующий особого внимания ещё до назначения препарата, – учет индивидуального фармакогенетического профиля пациента, влияющего на эффек-

тивность и безопасность применения КМЗ в реальной клинической практике [45].

Фармакогенетика

Носительство ОНВ генов, кодирующих белки-транспортеры и ферменты, участвующие в метаболизме КМЗ, ассоциировано с индивидуальным фармакологическим ответом. В данном контексте рассматриваются следующие:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики КМЗ: гены, кодирующие ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций); ферменты метаболизма КМЗ; белки-транспортёры (гликопротеин Р, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.), участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения препарата;

2. Фармакогенетические маркеры фармакодинамики КМЗ: гены, кодирующие молекулы-мишени действия КМЗ (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.); белки, сопряжённые с молекулами-мишенями (например, G-белки); белки, участвующие в патогенезе психоневрологических расстройств, при которых назначается КМЗ (например, ген, кодирующий натриевые каналы нейронов), или НР (например, гены главного комплекса гистосовместимости) [22].

Результатом носительства рассматриваемых ОНВ генов, кодирующих фармакокинетические и/или фармакодинамические факторы, являются: изменение (повышение/снижение) активности белка (фермента, транспортёра, ионного канала, сопряжённых белков и т. д.), если ОНВ локализован в структурной части гена (кодирует аминокислотную последовательность белка); изменение количества (повышение/снижение) белка (фермента, транспортёра, ионного канала, сопряжённых белков и т. д.), если ОНВ локализован в регуляторной части гена (не кодирует аминокислотную последовательность белка, но выполняет регулирующую роль по отношению к работе самого гена – процессу транскрипции). В реальной клинической практике эпилептологу (неврологу, психиатру) важно знать и учитывать роль носительства рассматриваемых ОНВ, поскольку оно может определять генетически детерминированный индивидуальный фармакологический ответ на краткосрочное или долговременное применение КМЗ, включая эффективность КМЗ, развитие НР, фармакорезистентность [22].

Гены, кодирующие белки-транспортеры На экспрессию белков-транспортеров КМЗ могут влиять ОНВ генов ABCB1 и ABCC2, что ассоциировано с риском развития НР или фармакорезистентности к КМЗ при лечении эпилепсии и других психоневрологических расстройств [38, 46, 47]. Emich-Widera E. и соавт. (2013) оценили потенциальную связь между вариантом, не связанным с заболеванием 3435C>T (rs1045642) гена ABCB1, и устойчивостью к противоэпилептической терапии. Частоты генотипов CC, CT и TT составляли 15 против 4%, 55 против 64% и 30 против 32% у пациентов с резистентностью к КМЗ и у пациентов, чувствительных к КМЗ, соответственно. Однако наблюдаемое различие между группами не было статистически значимым, и, следовательно, предполагаемая роль ОНВ rs1045642 гена ABCB1 в ответе на КМЗ не была подтверждена [48]. С другой стороны, исследование M. Ufer и соавт. (2011), в котором изучалась роль функциональных ОНВ -24C>T (rs717620), 1249G>A (rs227369) и 3972C>T (rs3740066) гена ABCC2, продемонстрировало достаточно высокую частоту встречаемости минорных аллелей 19,5; 20,7 и 37,9% соответственно [38]. Однако только носительство ОНВ 1249G>A, ранее продемонстрировавшее ассоциацию со сниженным транспортом КМЗ через ГЭБ [49], значительно увеличивало вероятность лекарственного ответа на КМЗ [38].

Гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450 Значимыми в отношении индивидуальной вариабельности безопасности и эффективности терапии КМЗ является носительство полиморфных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени, которые участвуют в метаболизме КМЗ: 1) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5; 2) CYP2C8, CYP2C19, EPHX1; 3) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4; 4) CYP3A4, CYP3A5 [39, 50, 51, 52]. Хотя изофермент CYP3A4, по-видимому, является наиболее важным в этой реакции, кодирующий его ген CYP3A4, локализованный на хромосоме 7q22.1, не является очень полиморфным, а индуцируемость, как его важная особенность, в значительной степени превосходит влияние генетики на активность изофермента [53, 54]. Носительство ОНВ со сниженной функциональной активностью CYP3A4*16 (rs12721627) демонстрирует снижение клиренса КМЗ в системах in vitro [55, 56], поэтому потенциально может потребоваться изменение дозировки КМЗ для пациентов, получающих препарат КМЗ в реальной клинической практике, что показано на примере популяции Японии, Кореи и Мексики с этим вариантом (встречается с частотой 1–5% в популяциях Японии, Кореи).

Ген CYP3A5 демонстрирует высокую изменчивость [57], а ОНВ CYP3A5*3 (6986 A>G, rs776746) представляет собой наиболее частую и наиболее изученную несинонимическую вариацию, приводящую к значительному снижению активности изофермента CYP3A5 [58]. По данным исследования E. Emich-Widera et al. (2013),

частота носительства гетерозиготного генотипа CYP3A5*1/*3 составила 21,7% у резистентных к КМЗ пациентов с эпилепсией против 28,6% у чувствительных, а частота носительства гомозиготного генотипа CYP3A5*3/*3 по минорной («медленной») аллели составила 78,3% у резистентных к КМЗ пациентов против 71,4% у чувствительных. Однако авторам не удалось обнаружить какую-либо ассоциацию между этим ОНВ гена CYP3A5 и резистентностью к антиконвульсантам в целом [48]. Аналогичное исследование было проведено J. Saruwatari и соавт. (2014) и показало высокую частоту носительства однонуклеотидного варианта CYP3A5*3 (6986 A>G, rs776746) среди японских пациентов (76,4%). Отношение концентрация–доза (К/Д), достигнутое на стадии аутоиндукции КМЗ, то есть между 14 неделями и 3 месяцами после начала терапии, как правило, было выше у носителей этого аллельного варианта гена CYP3A5 [59]. Возможное влияние ОНВ гена CYP3A5 на фармакокинетику КМЗ было дополнительно оценено в когортном исследовании D. Dragas-Milovanovic et al. (2015) в Сербии. Авторы генотипировали больных с эпилепсией на носительство ОНВ CYP3A5*2 (27289 C>A, rs28365083) и CYP3A5*3 (6986 A>G, rs776746). Концентрация и клиренс КМЗ в ПК оценивались в стационарном состоянии. Наблюдаемые частоты CYP3A5*2 и CYP3A5*3 составили 0% и 97,5% соответственно, а функциональный генотип CYP3A5*1A/*1A не был обнаружен. Несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению требований к дозировке препарата, более высоким концентрациям КМЗ в ПК и более низкому клиренсу КМЗ у гомозиготных носителей CYP3A5*3/*3 по сравнению с гетерозиготными носителями CYP3A5*1A/*3, корреляция между носительством ОНВ гена CYP3A5*3 и метаболизмом КМЗ не достигла статистической значимости [60].

Изофермент CYP2C8, кодируемый одноименным геном CYP2C8, локализованным на хромосоме 10q23.33, также является важным участником метаболизма КМЗ вследствие его роли в образовании 10,11-эпоксида КМЗ (CBZ-E) [61]. Он является одновременно полиморфным [62] и индуцируемым через несколько ядерных рецепторов [63]. Результаты ассоциативного исследования, проведенного в Сербии в выборке больных эпилепсией, получавших КМЗ, показали, что частота носительства ОНВ гена CYP2C8*3 (416 G>A, rs11572080) составила 17,5%. Концентрация КМЗ в сыворотке была выше у носителей CYP2C8*3 по сравнению с носителями мажорной (распространенной, функциональной) аллели CYP2C8*1. В то же время не найдено какой-либо ассоциации с дозой и клиренсом КМЗ у носителей ОНВ CYP2C8*5 (475delA, rs72558196) [64].

Гены CYP1A2 (локус 15q24.1) и CYP2C19 (локус 10q23.33), кодирующие изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 соответственно, демонстрируют значительные варианты, не связанные с заболеванием, с несколькими функциональными аллельными вариантами, описанными до настоящего времени [65, 66]. Изофермент CYP1A2 дополнительно демонстрирует генетически обусловленную индуцируемость [67, 68, 70], увеличивая потенциальную важность генетического ОНВ гена CYP1A2 в присутствии индуктора.

Гены системы гистосовместимости Эффективность и безопасность КМЗ необходимо контролировать при помощи регулярного ТЛМ [71]. Однако есть аспект, требующий особого внимания ещё до назначения препарата: КМЗ способен вызывать НР гиперчувствительности со стороны кожи [72]. В эту группу включаются как относительно безопасные состояния (макулопапулёзная сыпь), так и жизнеугрожающие – ССД и ТЭН [73, 74]. Отличие ССД и ТЭН заключается в объёме эпидермального некроза: для ССД характерно поражение до 10% площади кожного покрова, а для ТЭН – более 30%; при поражении от 10 до 30% ставится диагноз «синдром перекрытия» (overlap syndrome) [75]. Основная причина смерти – септический шок, её риск достаточно высокий – менее 5% при ССД и свыше 30% при ТЭН [76]. В патогенезе указанных реакций непосредственно участвует иммунная система, в частности цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты [77, 78].

С целью предотвращения развития пусть редкого, но смертельно опасного осложнения при приёме КМЗ предложено генетическое тестирование пациентов. Было выявлено, что КМЗ способен взаимодействовать с рецепторами Т-лимфоцитов. Неверная презентация антигена (молекулы препарата) может привести к активации иммунных клеток и системной цитотоксической реакции [78, 79]. На сегодняшний день доказано, что риск развития ССД и ТЭН, индуцированных приёмом КМЗ, ассоциирован с аллелью гена из класса 1 главного комплекса гистосовместимости HLA-B*15:02 [80, 81]. Ген HLA-B включает более 2000 аллелей, их общепринятое обозначение – четыре или шесть цифр после названия самого гена. HLA-B*15:02 – маркёр, специфичный для КМЗ. Впервые высокий риск развития ССД и ТЭН у носителей HLA-B*15:02 был показан на популяции китайцев Хань [82]. Дальнейшие многочисленные исследования подтвердили, что данный маркёр сопряжён с риском КМЗ-индуцированного эпидермального некролиза у лиц азиатского происхождения, преимущественно китайцев Хань и корейцев; имеются положительные данные для жителей Вьетнама, Малайзии, Таиланда, Камбоджи, Сингапура [83–87]. Большинство приве-

дённых работ говорят о почти 100% вероятности наличия HLA-B*15:02 у пациентов с КМЗ-индуцированным ССД или ТЭН.

Опубликованные метаанализы полностью совпадают с мнением авторов, приведённых выше работ: аллель HLA-B*15:02 ассоциирована с развитием ССД и ТЭН при приёме КМЗ у лиц азиатского происхождения, главным образом китайцев Хань [88–90]. Интересной находкой является то, что HLA-B*15:02 специфичен для индийцев с ССД и ТЭН, несмотря на низкую распространённость данного аллеля в популяции [90]. Здесь же стоит упомянуть о протективной роли аллелей HLA-B*4001 и HLA-B*2402, на которую указали S. Grover и R. Kukreti (2014) [90]. Прогностическая роль носительства HLA-B*15:02 заслуживает внимания, когда речь идёт об азиатской популяции. Данный маркёр не только ассоциирован с НР гиперчувствительности к КМЗ – он чаще встречается среди пациентов монголоидной расы [91–95]. Многие авторы сходятся во мнении, что для представителей европеоидных этнических групп HLA-B*15:02 не является значимым фактором риска реакций гиперчувствительности к КМЗ [96, 97].

Исследование Chen Z. et al. (2014) показало значительное улучшение приверженности пациентов к КМЗ после введения генотипирования по HLA-B*15:02 в клиническую практику [98]. Внимание исследователей привлекали и другие гены семейства HLA. Многие работы посвящены поиску ассоциации аллели HLA-A*31:01 с КМЗ-индуцированными кожными реакциями гиперчувствительности. S.I. Hung et al. (2006) впервые выявили, что данный аллель значимо связан с развитием макулопапулёзной сыпи при приёме КМЗ у китайцев Хань и не ассоциируется с ССД и ТЭН [99]. В дальнейшем это было многократно подтверждено, как среди азиатских популяций [100–102], так и среди европеоидов [103, 104].

Наконец, метаанализ E. Genin et al. (2014) выявил, что носительство HLA-A*31:01 в 23 раза увеличивает риск кожных реакций гиперчувствительности (но не ССД и ТЭН) при приёме КМЗ у китайцев Хань; для европеоидов результаты спорные по причине малого количества проведённых исследований [105]. Менее изученными являются аллели HLA-B*15:08, HLA-B*15:11, HLA-B*15:21, но для них также показана достоверная связь с риском развития КМЗ-индуцированных реакций гиперчувствительности, в том числе ССД и ТЭН [106, 107]. Эти маркёры также имеют значение исключительно для представителей азиатской популяции. В связи с высокой смертностью при ССД и ТЭН, ФГТ по HLA-B*15:02 при назначении КМЗ рекомендовано проводить всем пациентам азиатского происхождения [107].

Гены, кодирующие мишени карбамазепина КМЗ ингибирует быстрые потенциал-зависимые натриевые каналы нейронов головного мозга [104, 108]. Большой интерес исследователей уделяется ассоциативным исследованиям ОНВ генов SCN1A, SCN2A и SCN3A, кодирующих субъединицы натриевых каналов. Holland K.D. et al. (2008) [109] в исследовании типа «случай–контроль» с участием больных эпилепсией с резистентной к КМЗ фокальной эпилепсией изучили роль пяти ОНВ, включая T1067A гена SCN1A (хромосома 2q24.3), R19K гена SCN2A (хромосома 2q24.3), ΔN43, K354Q и G1862C гена SCN3A (хромосома 2q24.3), показали следующие частоты носительства минорных аллелей: 33, 28, 11, 6 и 6% соответственно. Основываясь на отсутствии K354Q гена SCN3A среди 295 неврологически здоровых добровольцев, авторы пришли к выводу, что этот вариант может быть ответственен за эпилептогенез и / или устойчивость к КМЗ. Abe T. et al. (2008) показали ассоциацию ОНВ IVS5-91 G>A гена SCN1A на чувствительность к КМЗ у японских пациентов с эпилепсией. Частота генотипа АА по минорной аллели была значительно выше у пациентов с резистентностью к КМЗ по сравнению с респондерами [110]. Сходные результаты были продемонстрированы Daci A. et al. (2015) на примере албанских пациентов с эпилепсией [111].

Результаты проведенных к настоящему времени фундаментальных и клинических исследований фармакогенетики КМЗ, хотя и нуждаются в дальнейшем изучении, демонстрируют несомненное влияние изменений генома на фармакокинетику и фармакодинамику КМЗ [19, 21, 112]. Фармакогенетические исследования по определению лекарственной устойчивости к КМЗ часто затруднены из-за политерапии фармакорезистентной эпилепсии с применением нескольких ПЭП и в ряде случаев из-за болезнь-модифицирующей терапии (лекарственных препаратов, назначаемых по поводу фоновой патологии). Существует необходимость в планировании и проведении более крупных исследований в различных этнических группах с включением достаточного для ассоциативных генетических исследований количества пациентов в каждой из документированных групп лечения с четко определенными фенотипами. Необходима дополнительная работа для трансляции результатов исследований в реальную клиническую практику с использованием результатов фармакогенетического тестирования и учетом геномных вариаций для выбора противоэпилептического препарата и его стартовой и целевой дозировок, что представляется особенно важным при необходимости длительной фармакотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазо Г.Э., Липатова Л.В., Жуков Н.Э. Расстройства биполярного спектра при эпилепсии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 3 (30). 40 с.
2. Harris M., Chandran S., Chakraborty N., Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept // Bipolar Disord. 2003; 5(6):446-452. doi.:10.1046/j.1399-5618.2003.00069.x
3. Amann B., Grunze H., Vieta E., Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability // Clin EEG Neurosci. 2007; 38(2):116-123. doi:10.1177/155005940703800214.
4. Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls // Helvetica Chimica Acta. 1954; 37(2):472-483. doi:10.1111/j.1528.
5. Okuma T., Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan // Psychiatry Clin Neurosc. 1998; 52(1):3-12. doi:10.1111/j.1440-1819.1998.tb00966.x.
6. Sardar K., Rashid M.A., Khandoker M.R., Khan A.N.M.N. Anticonvulsants and antidepressants in chronic pain management // J Recent Adv Pain 2016; 2(3):90-93. doi:10.3816/sct.2007.n.021.
7. Pearce R.E., Vakkalagadda G.R., Leeder J.S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites // Drug Metabolism and Disposition 2002; 30 (11): 1170-1179. doi:10.1124/dmd.30.11.1170.
8. Bielen I., Sruk A., Planjar-Prvan M. et al. Age-related pattern of the antiepileptic drug utilization in active epilepsy: a population-based survey // Coll Antropol. 2009; 33(2):659–663.
9. Albsoul-Younes A., Gharaibeh L., Murtaja A.A. et al. Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan // Neurosciences (Riyadh). 2016; 21(3):264–267. doi:10.17712/nsj.2016.3.20150766.
10. Habib M., Khan S.U., Hoque A. et al. Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital // BMC Res Notes. 2013; 6:473. doi:10.1186/1756-0500-6-473.
11. Cohen S.A., Lawson J.A., Graudins L.V. et al. Changes in anticonvulsant prescribing for Australian children: implications for Quality Use of Medicines // J Paediatr Child Health. 2012; 48(6):490–495. doi:10.1111/j.1440-1754.2011.02223.x.
12. Landmark C.J., Fossmark H., Larsson P.G. et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population // Epilepsy Res. 2011; 95(1–2):51–59. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.02.012. doi:10.1007/s13318-016-0397-3.
13. Kwong K.L., Tsui K.W., Wu S.P. et al. Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children // Pediatr Neurol. 2012; 46(5):281–286. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.019.
14. Djordjevic N., Jankovic S.M., Milovanovic J.R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2017; 42 (5): 729–744. doi:10.1007/s13318-016-0397-3.
15. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г. и другие. Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 25 (3). С. 90–92. ISSN 0869-5490
16. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2018; 153(9):13-18. doi:10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18.
17. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Артюхов И.П., Гусев С.Д., Зырянов С.К., Насырова Р.Ф. Сравнительная оценка частоты аггравации эпилептических припадков на фоне приема противоэпилептических препаратов различных поколений // Фарматека. 2017. №9. С. 56–60.
18. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Веселова О.Ф., Шилкина О.С. и другие. Возрастные и гендерные аспекты нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами (по данным регистра Университетской клиники) // Фарматека. 2016. № 20 (7). С. 71–75.
19. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №4. С. 111–119;
20. Бочанова Е.Н. Фармакогенетика противоэпилептических препаратов: обзор литературы // Качественная клиническая практика. 2017. № 1. С. 51–57.
21. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В., Иващенко Д.В., Сосина К.А., Дроков А.П., Шнайдер Н.А. Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №1. С. 17–25.
22. Докукина Т.В., Гилеп А.А., Старцев А.И., Голубева Т.С., Махров М.В., Гайдукевич И.В., Марчук С.А. и другие. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств: учеб.-метод. пособие. Минск: Мисанта, 2016. 54. ISBN:978-985-7114-24-5.
23. Ambrósio A.F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C.M., Carvalho A.P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024 // Neurochem Res. 2002; 27(1-2):121-130. doi:10.1016/s0014.
24. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rdedn.) 2008; Cambrigde University Press, New York. PMCID:PMC2938758.
25. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9thedn.) 2009; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. ISBN: 9780781768993.
26. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3rdedn.) 2008; Cambrigde University Press, New York. ISBN 978-0-521-85702-4.
27. Ambrósio A.F., Soares-Da-Silva P., Carvalho C.M., Carvalho A.P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024 // Neurochem Res. 2002; 27(1-2):121-130. doi:10.1016/s0014.
28. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (9thedn.) 2009; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. ISBN -13:978-81-89960-37-7.
29. Djordjevic N., Jankovic S.M., Milovanovic J.R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2017; 42 (5): 729–744. doi:10.1007/s13318-016-0397-3.
30. Arvidsson J., Nilsson H.L., Sandstedt P. et al. Replacing carbamazepine slow-release tablets with carbamaz-

epine suppositories: a pharmacokinetic and clinical study in children with epilepsy // J Child Neurol. 1995; 10(2):114–117. doi:10.1177/088307389501000209.

31. Miles M.V., Lawless S.T., Tennison M.B. et al. Rapid loading of critically ill patients with carbamazepine suspension // Pediatrics. 1990; 86(2):263–266. doi:10.1097/00008506-199610000-00103.

32. Milovanovic J.R., Jankovic S.M. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis // Int J Clin Pharmacol Ther. 2011; 49(7):428–436. doi:10.5414/cp201517.

33. Carlsson K.C., Hoem N.O., Glauser T., Vinks A.A. Development of a population pharmacokinetic model for carbamazepine based on sparse therapeutic monitoring data from pediatric patients with epilepsy // Clin Ther. 2005; 27(5):618–626. doi:10.1016/j.clinthera.2005.05.001.

34. Summers B., Summers R.S. Carbamazepine clearance in paediatric epilepsy patients. Influence of body mass, dose, sex and co-medication // Clin Pharmacokinet. 1989; 17(3):208–216. doi:10.2165/00003088-198917030-00006.

35. Hartley R., Forsythe W.I., McLain B. et al. Daily variations in steady-state plasma concentrations of carbamazepine and its metabolites in epileptic children // Clin Pharmacokinet. 1991; 20(3):237–246. doi:10.2165/00003088-199120030-00005.

36. Paxton J.W., Aman M.G., Werry J.S. Fluctuations in salivary carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations during the day in epileptic children. Epilepsia. 1983; 24(6):716–724. doi:10.1111/j.1528-1157.1983.tb04634.x.

37. Emich-Widera E., Likus W., Kazek B. et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents // Biomed Res Int. 2013; 2013:526837. doi:10.1155/2013/526837.

38. Ufer M., von Stulpnagel C., Muhle H. et al. Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy // Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(10):624–630. doi:10.1097/fpc.0b013e3283498131.

39. Pearce R.E., Lu W., Wang Y.Q., Uetrecht J.P., Correia M.A., Leeder J.S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2, 3-dihydroxycarbamazepine // Drug Metabolism and Disposition August 2008, 36 (8) 1637-1649. doi:10.1124/dmd.107.019562.

40. Kerr B.M., Thummel K.E., Wurden C.J. et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation // Biochem Pharmacol. 1994; 47(11):1969–1979. doi:10.1016/0006-2952(94)90071-x.

41. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P. et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CVP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems // Xenobiotica. 2001; 31(6):321–343. doi:10.1080/00498250110055479.

42. Kang P., Liao M., Wester M.R. et al. CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile // Drug Metab Dispos. 2008; 36(3):490–499. doi:10.1124/dmd.107.016501.

43. Shakya G., Malla S., Shakya K.N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs // JNMA J Nepal Med Assoc. 2008; 47(171):94-97. doi:10.31729/jnma.294.

44. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Бочанова Е.Н., Артюхов И.П., Зырянов С.К. и другие. Терапевтический лекарственный мониторинг в лечении эпилепсии // Врач. 2017. № 1. С. 81–83.

45. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272. ISBN 978-5-7452-0020-5.

46. Potschka H., Fedrowitz M., Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain // NeuroReport. 2001; 12(16):3557–3560. doi:10.1097/00001756-200111160-00037.

47. Аксенова М.Г., Качалин Е.Ю., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А. и другие. Связь полиморфизма С3435 гена MDR1 с эффективностью действия карбамазепинов // Медицинская генетика. 2007. № 6 (10). С. 39–41.

48. Emich-Widera E., Likus W., Kazek B. et al. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents // Biomed Res Int. 2013; 2013:526837. doi:10.1155/2013/526837.

49. Kim W.J., Lee J.H., Yi J. et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy // Pharmacogenet Genomics. 2010; 20(4):249–256. doi.:10.1097/fpc.0b013e328338073a.

50. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen P. et al. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CVP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems // Xenobiotica. 2001; 31(6):321–343. doi:10.1080/00498250110055479.

51. Thorn C.F., Leckband S.G., Kelsoe J. et al. PharmGKB summary: carbamazepine pathway // Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(12):906–910. doi:10.1097/fpc.0b013e328348c6f2.

52. Djordjevic N., Jankovic S.M., Milovanovic J.R. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of carbamazepine in children // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2017; 42(5):729-744.

53. Sadee W. The relevance of "missing heritability" in pharmacogenomics // Clin Pharmacol Ther. 2012; 92(4):428–430.

54. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // Pharmacol Ther. 2013; 138:103–141. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.

55. Maekawa K., Yoshimura T., Saito Y., Fujimura Y., Aohara F., Emoto C., Iwasaki K.et al; The fate of foreign compounds in biological systems; 2009. PMID: 19255940 doi: 10.1080/00498250802617746.

56. Maekawa K., Harakawa N., Yoshimura., Kim S.R., FujimuraY., Aohara F., Sai K. et al. In Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals; 2010. doi: 10.1124/dmd.110.034140.

57. Hustert E., Haberl M., Burk O. et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism // Pharmacogenetics. 2001; 11:773–779.

58. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression // Nat Genet. 2001; 27: 383–391. doi: 10.1038/86882.

59. Saruwatari J., Yoshida S., Tsuda Y. et al. Pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4alpha polymorphisms are cooperatively associated with carbamazepine autoinduction // Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(3):162–171. doi: 10.1097/FPC.0000000000000030.

60. Dragas-Milovanovic D., Radosavljevic I., Radovanovic M. et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment // SJECR. 2015; 16(2):93–99. doi: 10.1515/SJECR-2015-0012.

61. Pearce R.E., Vakkalagadda G.R., Leeder J.S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites //

Drug Metab Dispos. 2002; 30(11):1170–1179. doi:10.1124/dmd.30.11.1170.

62. Gao Y., Liu D., Wang H. et al. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drug-drug interactions// Xenobiotica. 2010; 40(7):467–475. doi:10.3109/00498254.2010.487163.

63. Ferguson S.S., Chen Y., LeCluyse E.L. et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha // Mol Pharmacol. 2005; 68(3):747–757. doi:10.1124/mol.105.013169.

64. Dragas Milovanovic D., Milovanovic J.R., Radovanovic M. et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients // BJMG. 2016; 19(1):21–28. doi:10.1515/bjmg-2016-0003.

65. Aklillu E., Carrillo J.A., Makonnen E. et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1 // Mol Pharmacol. 2003; 64(3):659–669. doi:10.1124/mol.64.3.659.

66. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(1):103–113. doi: 10.1016/j.clpt.2005.10.002.

67. Aklillu E., Carrillo J.A., Makonnen E. et al. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1 // Mol Pharmacol. 2003; 64(3):659–669. doi:10.1124/mol.64.3.659.

68. Djordjevic N., Ghotbi R., Jankovic S., Aklillu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 −163C>A polymorphism // Eur J Clin Pharmacol. 2010; 66:697–703. doi: 10.1007/s00228-010-0823-4.

70. https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165817070

71. Shakya G., Malla S., Shakya K.N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs // JNMA J Nepal Med Assoc. 2008; 47(171): 94-97. PMID: 19079370.

72. Pirmohamed M., Friedmann P.S., Molokhia M., Loke Y.K., Smith C., Phillips E., La Grenade L. и другие.Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury // Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(6):896-901. doi: 10.1038/clpt.2011.79.

73. Pirmohamed M., Friedmann P.S., Molokhia M., Loke Y.K., Smith C., Phillips E., La Grenade L. и другие. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury // Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(6):896-901. doi: 10.1038/clpt.2011.79.

74. Yip V.L., Marson A.G., Jorgensen A.L., Pirmohamed M., Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review // Clin Pharmacol Ther. 2012; 92(6):757-765. doi: 10.1038/clpt.2012.189.

75. Pirmohamed M., Friedmann P.S., Molokhia M., Loke Y.K., Smith C., Phillips E. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury // Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(6):896-901. doi: 10.1038/clpt.2011.79.

76. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs // N Engl J Med. 1994; 331(19):1272-1285. doi: 10.1056/NEJM199411103311906.

77. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P., Bagot M. et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(5):1209-15. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.047.

78. Naisbitt D.J., Britschgi M., Wong G., Farrell J., Depta J.P., Chadwick D.W., Pichler W.J., Pirmohamed M., Park B.K. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones // Mol Pharmacol. 2003; 63(3):732-741. doi: 10.1124/mol.63.3.732

79. Pichler W.J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D., Spanou Z. et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept // Allergol Int. 2006; 55(1):17-25. doi: 10.2332/allergolint.55.17.

80. Wei C.Y., Chung W.H., Huang H.W., Chen Y.T., Hung S.I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome // J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(6):1562-1569.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.990.

81. Bloch K.M., Sills G.J., Pirmohamed M., Alfirevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity // Pharmacogenomics. 2014; 15(6):857-868. doi: 10.2217/pgs.14.65.

82. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R., Müller D.J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing // Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(3):324-328. doi: 10.1038/clpt.2013.103.

83. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsih M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // Nature. 2004; 428(6982):486. doi: 10.1038/428486a.

84. Man C.B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K.M., Cheng A.S., Ng M.H. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese // Epilepsia. 2007; 48(5):1015-1018. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.

85. Wu X.T., Hu F.Y., An D.M., Yan B., Jiang X., Kwan P., Stefan H. et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China // Epilepsy Behav. 2010; 19(3):405-408. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.08.007.

86. Wang Q., Zhou J.Q., Zhou L.M., Chen Z.Y., Fang Z.Y., Chen S.D., Yang L.B. et al. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland // Seizure. 2011; 20(6):446-448. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.003.

87. Shi Y.W., Min F.L., Qin B., Zou X., Liu X.R., Gao M.M., Wang Q. et al. Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012; 111(1):58-64. doi: 10.1111/j.1742-7843.2012.00868.x.

88. Amstutz U., Ross C.J., Castro-Pastrana L.I., Rieder M.J., Shear N.H., Hayden M.R. Carleton BC; CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children // Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(1):142-149. doi: 10.1038/clpt.2013.55.

89. Tangamornsuksan W., Chaiyakunapruk N., Somkrua R., Lohitnavy M., Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2013; 149(9):1025-1032. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4114.

90. Grover S., Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis // Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(2):94-112. doi: 10.1097/FPC.0000000000000021.

91. Khor A.H., Lim K.S., Tan C.T., Wong S.M., Ng C.C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis // Epilepsia. 2014; 55(11):e120-4. doi: 10.1111/epi.12802.

92. Khor A.H., Lim K.S., Tan C.T., Wong S.M., Ng C.C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis // Epilepsia. 2014; 55(11):e120-4. doi: 10.1111/epi.12802.

93. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R., Müller D.J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing // Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(3):324-328. doi: 10.1038/clpt.2013.103.

94. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C., Tai C.T. et al.Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // N Engl J Med. 2011; 364(12):1126-1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717.

95. Puangpetch A., Koomdee N., Chamnanphol M., Jantararoungtong T., Santon S., Prommas S., Hongkaew Y. et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity // Front Genet. 2015; 5: 478. doi: 10.3389/fgene.2014.00478.

96. Alfirevic A., Jorgensen A.L., Williamson P.R., Chadwick D.W., Park B.K., Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity // Pharmacogenomics. 2006; 7(6):813-818. doi:10.2217/14622416.7.6.813.

97. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S., Naldi L. et al. RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs // Pharmacogenet Genomics. 2008; 18(2):99-107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.

98. Chen Z., Liew D., Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions // Neurology. 2014; 83(22):2077-2084. doi: 10.1212/WNL.0000000000001034.

99. Hung S.I., Chung W.H., Jee S.H., Chen W.C., Chang Y.T., Lee W.R., Hu S.L. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions // Pharmacogenet Genomics. 2006; 16(4):297-306. doi: 10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a.

100. Mizumoto K., Sumikawa Y., Niihara H., Morita E. Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101 // J Dermatol. 2012; 39(9):791-792.

101. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., Takahashi A., Kubo M., Shirakata Y., Ikezawa Z. et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population // Hum Mol Genet. 2011; 20(5):1034-1041. doi: 10.1093/hmg/ddq537.

102. Niihara H., Kakamu T., Fujita Y., Kaneko S., Morita E. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population // J Dermatol. 2012; 39(7):594-601. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01457.x.

103. Amstutz U., Ross C.J., Castro-Pastrana L.I., Rieder M.J., Shear N.H., Hayden M.R., Carleton B.C. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children // Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(1):142-149. doi: 10.1038/clpt.2013.55.

104. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., Farrell J.J., Kasperavičiūtė D., Carrington M., Sills G.J. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans // N Engl J Med. 2011; 364(12):1134-1143. doi: 10.1056/NEJMoa1013297.

105. Genin E., Chen D.P., Hung S.I., Sekula P., Schumacher M., Chang P.Y., Tsai S.H. et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis // Pharmacogenomics J. 2014; 14(3):281-288. doi: 10.1038/tpj.2013.40.

106. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K., Furuya H. et al. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients // Epilepsia. 2010; 51(12):2461-2465. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.

107. Kim S.H., Lee K.W., Song W.J., Kim S.H., Jee Y.K., Lee S.M., Kang H.R., et al. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans // Epilepsy Res. 2011; 97(1-2):190-197. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.08.010.

108. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R., Müller D.J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing // Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(3):324-328. doi: 10.1038/clpt.2013.103.

109. Holland K.D., Kearney J.A., Glauser T.A., Buck G., Keddache M., Blankston J.R., Glaaser I.W. et al. Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy // Neurosci Lett. 2008; 433(1):65–70. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.064.

110. Abe T., Seo T., Ishitsu T., Nakagawa T., Hori M., Nakagawa K. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy // British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 66(2):304-307. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03203.x.

111. Daci A., Beretta G., Vilasaliu D., Shala A., Govori V., Norata G.D., Krasniqi S. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients// PLOS.2015; 10 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0142408.

112. Авакян Г.Н., Бурд С.Г. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012. № 4 (2). С. 67–71.

113. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru

8.3. Фармакогенетика ламотриджина

Ламотриджин (ЛТГ) – ПЭП второго поколения, используемый для лечения фокальных и генерализованных эпилептических приступов у взрослых и детей в качестве монотерапии или в сочетании с другими ПЭП, по химической природе относится к производным фенилтиразинов [1]. ЛТГ был одобрен FDA для лечения фокальных эпилептических приступов в 1994 году в качестве дополнительной терапии, в 1998 году – для использования в монотерапии у взрослых пациентов, в 2003 году – для поддерживающей терапии биполярного аффективного расстройства. Изначально ЛТГ разрабатывался как антагонист фолиевой кислоты, так как является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, и поэтому при длительной терапии может влиять на метаболизм фолатов [2, 3]. Однако даже при длительном применении ЛТГ не вызывал серьезных изменений содержания гемоглобина, среднего объема форменных элементов в крови, концентрации фолатов в сыворотке (при приеме длительностью до 1 года) или в эритроцитах (при приеме длительностью до 5 лет). В основном ЛТГ используется в качестве ПЭП как в моно- [4], так и в политерапии при фокальных и генерализованных эпилептических приступах, эпилептических энцефалопатиях, например, при лечении синдрома Леннокса-Гасто [5]. ЛТГ действует также как нормотимик. Применяется при лечении нейропатической боли [6]. При длительном применении ЛТГ, необходимо проводить ТЛМ концентрации препарата в ПК пациента, так как ЛТГ ассоциирован с опасными для жизни НР: ССД [7], ТЭН, лимфаденопатией [8], однако их возникновение зачастую детерминировано генетическими особенностями метаболизма конкретного пациента.

Механизм действия

Механизм действия ЛТГ не полностью изучен, однако имеет сходство с ПЭП группы производных гидантоина (фенитоин и карбамазепин). Широкая клиническая эффективность препарата достигается благодаря его воздействию на ряд молекулярных мишеней. ЛТГ ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы, оказывая стабилизирующее действие на мембраны нейронов [9], модулирует высвобождение в пресинаптическое пространство таких возбуждающих аминокислот, как глутамат и аспартат [10]. ЛТГ оказывает воздействие на кальциевые каналы L-, N- и P-типа [11]. ЛТГ слабо связывается с различными типами рецепторов: серотониновыми 5HT-3, аденозиновыми A1/A2, α1/α2/β-адренергическими, дофаминовыми D_1/D_2, ГАМК α/β, гистаминовыми H_1, ϰ-опиодными рецепторами (KOP); М-холиновыми [12]. ЛТГ обладает ингибирующим влиянием на аденилатциклазу, ассоциированную с кортикальными серотониновыми 5HT1-A-рецепторами, что опосредованно угнетает высвобождение глутамата в лимбической системе [13]. Эта особенность препарата позволяет использовать его в качестве нормотимика [14]. ЛТГ связывается с натриевыми каналами по механизму подобно местным анестетикам, что объясняет потенциальную клиническую эффективность при лечении нейропатической боли.

Лекарственные формы

На Российском рынке ЛТГ представлен в виде таблеток под следующими торговыми названиями: веро-ЛТГ (25 и 50 мг), конвульсан (25 и 50 мг), ламиктал (5, 25, 50 и 100 мг), ламитор (25, 50 и 100 мг), ламолеп (25, 50 и 100 мг), ЛТГ канон (25, 50 и 100 мг), сейзар (25, 50, 100 и 200 мг).

Фармакокинетика

При пероральном приеме ЛТГ быстро и полностью всасывается с минимальным эффектом первичного прохождения, степень его биодоступности 98%, вне зависимости от приема пищи. Максимальная концентрация (C_{max}) в ПК достигается через 1,4–4,8 часа. Период полувыведения (T1/2) 12–59 часов. Связь с белками ПК 55–68% [15]. Основным путем метаболизма ЛТГ является N-глюкуронирование ферментами печени. Метаболическая инактивация катализируется ферментами UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT), главным образом UGT1A4 и UGT2B7 с образованием 2-N-глюкуронид конъюгата (76%), 5-N-глюкуронид конъюгата (10%), 2-N-метилметаболита (0,14%) и других метаболитов, которые затем экскретируются с мочой (94%) [16]. 2-N-метил-метаболит, по некоторым данным, вызывает дозозависимое удлинение интервала P-R, расширение комплекса QRS, а при более высоких дозах полную блокаду AV-проведения. Несмотря на то, что метаболиты обнаруживаются в ПК только в следовых количествах, их концентрация может быть увеличена, если степень глюкуронизации снижена. Почечная экскреция неизмененного ЛТГ составляет менее 10% [17].

Предполагается, что метаболизм и распределение ЛТГ опосредуются также некоторыми транспортерными белками, такими как АТФ-связывающий кассетный транспортер подсемейства В (ABCB1) [18] и транспортер органических катионов 1 (OCT1) [19].

Существует большая индивидуальная вариабельность фармакокинетики ЛТГ, на которую влияют: возраст пациента, вес, курение, сопутствующие лекарственные препараты, пол, нарушения функции печени и почек, беременность [20, 21]. На клиренс ЛТГ и его глюкуронидацию влияет почечная функция пациента. Поскольку почечная экскреция неизмененного препарата является второстепенным путем элиминации ЛТГ, это влияние относительно невелико. Прогнозируется снижение клиренса ЛТГ до 31% у пациентов с 4-й стадией хронического заболевания почек. Влияние почечной функции на клиренс основного метаболита ЛТГ более выражено. В совокупности эти результаты показывают, что нарушение функции почек оказывает незначительное влияние на концентрации ЛТГ в плазме [22]. ЛТГ следует использовать с осторожностью у пациентов со значительным нарушением почечной функции [23].

Показано влияние массы тела пациента на клиренс ЛТГ. Однако предполагаемый показатель влияния веса близок к 1, таким образом, требуют корректировки дозы пациенты с массой тела менее 45 кг или более 100 кг. Доказано влияние курения на метаболизм ЛТГ. По сравнению с некурящими, клиренс ЛТГ был на 34% выше у пациентов, которые курили. Поскольку ЛТГ не является субстратом цитохрома Р450 и никотин не может влиять на активность UGT1A4, предполагается, что эффект от курения табака опосредуется UGT2B7. Принимая во внимание величину влияния курения на CL с ЛТГ и тот факт, что курение все еще является широко распространенной привычкой, рекомендуется учитывать привычку к курению при оценке лечения этим препаратом [21]. Сопутствующее лечение фермен-индуцирующими ПЭП увеличивает клиренс и сокращает период полувыведения ЛТГ. С другой стороны, вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени под влиянием вальпроата натрия, при одновременном применении замедляется метаболизм ЛТГ, увеличивается период полувыведения препарата [21, 24]. Исследования о взаимодействии ЛТГ с сертралином противоречивы [25, 26]. Показано, что совместное лечение с сертралином снижает клиренс ЛТГ. Предполагается, что он ингибирует глюкуронидирование ЛТГ через конкурентное ингибирование с результирующей повышенной концентрацией в ПК [21]. Одновременный прием ЛТГ с вальпроатами и сертралином приводит к снижению клиренса ЛТГ на 58% [21]. Имеются сообщения о снижении ЛТГ в ПК у беременных женщин и у женщин, принимающих оральные контрацептивы [27, 28, 29, 30, 31]. Считается, что глюкуронидация ЛТГ индуцируется эстрадиолом [32].

Показано, что добавление оральных контрацептивов к монотерапии ЛТГ или к комбинации ЛТГ + карбамазепин значительно увеличивало клиренс ЛТГ и таким образом снижало уровень препарата в ПК. Не было обнаружено значительного влияния использования оральных контрацептивов на клиренс ЛТГ или вальпроевой кислоты при их совместном использовании [28]. Механизмом взаимодействия ЛТГ с вальпроевой кислотой является конкурентное ингибирование глюкуронидирования с помощью вальпроатов [33].

Этот факт подтверждают результаты ранее проведенных исследований [27, 31, 34]. Во время гестации регистрируется значительное увеличение клиренса ЛТГ у 77% женщин. Межиндивидуальная вариабельность составила 43,0%. Снижение клиренса до базовых значений происходит в течение первых дней после родоразрешения (0,55 недели). Увеличение клиренса ЛТГ приводит к снижению концентрации ЛТГ в ПК, что требует более частых корректировок дозы препарата и более тщательного мониторинга эффективности терапии у некоторых беременных женщин с эпилепсией. Послеродовые дозы должны быть снижены в течение 3 недель после родоразрешения [34]. Метаболизм ЛТГ с помощью UGT1A4 объясняет взаимодействие с гормональными контрацептивами. Ингибирование глюкуронидации ЛТГ через влияние на UGT2B7 является механизмом, лежащим в основе взаимодействия с вальпроевой кислотой [16]. Эти характеристики предполагают, что назначение ЛТГ может приводить к улучшению при использовании ТЛМ. Эталонный диапазон концентрации ЛТГ в ПК у пациентов, получающих терапевтические дозы, составляет 2,5–15 мг/л [24]. Терапевтический диапазон 3–14 мкг/мл не дает возможности надежно спрогнозировать эффективный ответ на препарат и отсутствие НР [35].

Фармакогенетика

В настоящее время выделяют следующие направления исследования фармакогенетики ЛТГ.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЛТГ (табл. 1): гены УДФ-глюкуронозилтрансферазы семейства 1, 2 (*UGT1A4, UGT2B7*), изоферментов семейства цитохромов Р450 (*CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4*), ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа (*HNF4A*), ядерного рецептора (*NR1I2*), транспортера органических катионов (*SLC22A1*), Р-гликопротеина (*ABCB1*), белок

множественной лекарственной устойчивости (*ABCC2*), белка BCG2 (BCG2).

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ЛТГ (табл. 2): гены антигенов главного комплекса гистосовместимости (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DQB1, HLA-DRB1*), субъединица альфа 1 вольтаж-зависимого натриевого канала (*SCN1A*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЛТГ

В метаболизме ЛТГ участвуют ферменты UGT1A4, и в меньшей степени UGT2B7, именно поэтому для исследования генетических факторов фармакокинетики препарата были рассмотрены кодирующие их гены (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЛТГ

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
UGT1A4	УДФ-глюкуронозилтрансфераза семейства 1, полипептид А4	rs2011425	Носительство генотипа GG не ассоциировано с повышенным клиренсом по сравнению с генотипа GT + TT	36
		rs2011425	Носительство генотипа TT по сравнению с генотипами GG + GT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	37
		UGT1A4*1a UGT1A4*2 UGT1A4*3a	Носительство аллелей UGT1A4 *2 + UGT1A4 *3a по сравнению с UGT1A4 *1a ассоциировано с сниженным клиренсом	38
		rs2011425	Носительство генотипа GT по сравнению с генотипом TT не ассоциировано с риском развития экзантемы, в том числе макулопапулезной	39
			Носительство генотипа GG + GT по сравнению с генотипом TT ассоциировано с пониженной равновесной концентрацией в ПК	40
			Носительство аллели G по сравнению с аллелью T не ассоциировано с концентрацией в ПК	41
		rs6755571	Носительство аллели A по сравнению с аллелью C не ассоциировано с концентрацией в ПК	41
			Носительство генотипа AC по сравнению с генотипом CC не ассоциировано с повышенным риском развития экзантемы, в том числе макулопапулезной	39
		rs2011425	Носительство генотипа TT по сравнению с генотипами GG + GT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	37
UGT2B7	Uridine Diphosphate Glycosyltransferase 2 Family, Member B7	rs7668258	Носительство генотипа TT по сравнению с генотипами CC + CT ассоциировано со сниженным клиренсом в ПК	21
		rs28365063	Носительство генотипа GG по сравнению с генотипами AA + AG ассоциировано с повышенным клиренсом	21
		rs7668258	Носительство генотипа CT + TT по сравнению с генотипом CC ассоциировано с повышенной равновесной концентрацией в ПК	40
			Носительство аллели T по сравнению с аллелем C не ассоциировано с концентрацией в ПК	45
		rs7668258	Носительство генотипа CC по сравнению с генотипами CT + TT ассоциировано с повышенным клиренсом	40
		rs7668258	Носительство генотипа CC по сравнению с генотипом TT не ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	41
		rs62298861	Носительство генотипа AA по сравнению с генотипом GG не ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	41
CYP2C9	Изофермент 2C9 цитохрома P450	rs9332120	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T ассоциировано с высокой эффективностью терапии	44
CYP2D6	Изофермент 2D6 цитохрома P450	rs3892097	Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии карбамазепином, ЛТГ, фенитоином, примидоном или вальпроевой кислотой у детей с эпилепсией	44
	Изофермент 2D6 цитохрома P450	rs1065852	Носительство аллели A по сравнению с аллелью G ассоциировано с лучшим ответом на карбамазепин, ЛТГ, фенитоин, примидон и вальпроевую кислоту у детей с эпилепсией	44

CYP3A4	Изофермент 3A4 цитохрома P450	rs2740574	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T ассоциировано с лучшим ответом на карбамазепин, ЛТГ, фенитоин, примидон или вальпроевую кислоту у детей с эпилепсией	44
		rs2687116	Носительство аллели C по сравнению с аллелем A ассоциирован с лучшим ответом на карбамазепин, ЛТГ, фенитоин, примидон или вальпроевую кислоту у детей с эпилепсией	44
HNF4A	Ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа	rs3212183	Носительство генотипа CT по сравнению с генотипом TT не ассоциировано с концентрацией в ПК	45
		rs2071197	Носительство генотипа AA + AG по сравнению с генотипом GG не ассоциировано с концентрацией в ПК	45
		rs2071197	Носительство генотипа AA по сравнению с генотипами AG + GG ассоциировано со снижением концентрации в ПК	43
		rs2071197	Носительство аллели A по сравнению с аллелью G не ассоциировано с ответом на ЛТГ	45
		rs3212183	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T не ассоциировано с ответом на ЛТГ в крови	45
NR1I2	Ядерный рецептор подсемейства 1, группы 1, участник 2	rs3814055	Носительство генотипа CC по сравнению с генотипом TT не ассоциировано с повышенной концентрацией ЛТГ в ПК	43
		rs2461817	Носительство генотипа AA по сравнению с генотипом CC не ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
SLC22A1	Транспортераорганических катионов SLC22A1	rs628031	Носительство аллели A сравнению с аллелью G не ассоциировано с ответом на терапию ЛТГ	45
		rs628031	Носительство генотипа GG по сравнению с генотипами AA + AG ассоциировано с необходимостью повышения дозы	21
		rs2282143	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T не ассоциировано с ответом на терапию	45
		rs628031	Носительство генотипа AA + AG по сравнению с генотипом GG ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	45
ABCB1	P-гликопротеин (ABCB1)	rs1128503	Носительство генотипа GG по сравнению с генотипами AA + AG ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
		rs1045642	Носительство генотипа AA по сравнению с генотипом GG не ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
		rs1128503	Носительство аллели A по сравнению с аллелью G не ассоциировано с влиянием на концентрацию в ПК	41
ABCC2	Белок множественной лекарственной устойчивости (ABCC2)	rs2273697	Носительство генотипа AG по сравнению с генотипом GG не ассоциировано с влиянием на концентрацию в ПК	45
BCG2	Белок BCG2	rs2231142	Носительство аллели G по сравнению с аллелью T не ассоциировано с ответом на ЛТГ	45
		rs3114020	Носительство генотипа CC + CT по сравнению с генотипом TT ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
		rs2231142	Носительство генотипа GT + TT по сравнению с генотипом GG ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
		rs2231142	Носительство аллели G по сравнению с аллелью T не ассоциировано с влиянием на концентрацию ЛТГ в крови	41
		rs2231137	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T не ассоциировано с эффективностью терапии	45
		rs2622628	Носительство генотипа AA по сравнению с генотипом CC не ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	43
		rs2231137	Носительство генотипа CC по сравнению с генотипом TT не влияет на концентрацию в ПК	45
		rs2231142	Носительство генотипа TT по сравнению с генотипами GG + GT ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	45
		rs2231142	Носительство аллели T по сравнению с аллелью G ассоциировано с повышенной концентрацией в ПК	41

Ген *UGT1A4* Немногочисленные исследования оказались противоречивыми. Chang Y. и соавт. (2014) выявили, что носительство ОНВ rs2011425 гена *UGT1A4* связано с лучшим ответом на препарат, а также с повышением концентрации ЛТГ в ПК, что увеличивает риск НР [37]. В другом исследовании было изучено влияние носительства ОНВ гена *UGT1A4* на концентрацию ЛТГ в ПК. Снижение концентрации ЛТГ на 52% было выявлено у пациентов-носителей ОНВ *UGT1A4* 142G> T (rs2011425) по сравнению с пациентами-носителями мажорного аллеля [46]. Аналогичные результаты о влиянии этого ОНВ были также получены у китайских пациентов с эпилепсией [37, 47]. С другой стороны, не было выявлено связи ОНВ *UGT1A4* 142G> T с фармакокинетикой ЛТГ, в то время как *UGT2B7*–161C>T значительно влиял на оральный клиренс ЛТГ [36]. В других исследованиях ОНВ гена *UGT1A4* были ассоциированы с пониженным клиренсом ЛТГ [38].

Ген *UGT2B7* Значительная связь *UGT2B7*–161C>T (rs7668258) с концентрацией ЛТГ была обнаружена при многомерном анализе в испаноязычной популяции [48]. Крупное исследование для разработки популяционной модели количественной оценки влияния фармакогенетических факторов на фармакокинетику ЛТГ проведено в 2016 г. Milosheska D. и соавт. В исследование было включено 100 пациентов с эпилепсией, получавших стабильные дозы ЛТГ в качестве моно- или вспомогательной терапии. Концентрацию N-2-глюкуронида ЛТГ и ЛТГ определяли в двух образцах ПК пациента. Пациенты были генотипированы для *UGT1A4* 70C > A (rs 6755571), *UGT2B7*–161C > T (rs7668258) и 372 A > G (rs28365063), *SLC22A1* 1222G > A (rs628031), *ABCB1* 3435C > T (rs1045642) и 1236C > T (rs1128503) *ABCB1* 2677G > T/A (rs2032582). Показано, что у пациентов с генотипом *UGT2B7*-161TT клиренс был ниже по сравнению с генотипами GT и GG. Клиренс был особенно высоким у пациентов с генотипом *UGT2B7* 372 GG. Пациенты, гомозиготные по варианту аллели (генотип 372GG) *UGT2B7* 372 A>G, имели более высокий клиренс, чем пациенты с генотипом 372AA, тогда как пациенты, которые были гетерозиготными (372AG), имели промежуточные значения. В зависимости от носительства ОНВ (rs28365063 или rs7668258) гена *UGT2B7*, установлена корреляция между повышением или понижением клиренса препарата [21]. Также повышение концентрации ЛТГ наблюдается у пациентов-носителей генотипа AA гена *HNF4A* по сравнению с носителями генотипов AG + GG [43].

Ген *ABCB1* Lovric M. и соавт. (2012) изучили связь концентрации ЛТГ в ПК с носительством ОНВ гена *ABCB1* (1236C> T, 2677G> T / A и 3435C> T) и обнаружили, что у пациентов с генотипом *ABCB1* 1236CC регистрировалась более высокая концентрация по сравнению с носителями генотипов CT и TT [49]. В более позднем исследовании Milosheska D. и соавт. (2016) не выявлено значительного влияния *ABCB1* 1236C> T на фармакокинетику ЛТГ. По сравнению с пациентами-носителями генотипа *ABCB1* 2677 TT зарегистрирована тенденция к снижению клиренса ЛТГ на 22% и 9% у пациентов с генотипами *ABCB1* 2677 GG и *ABCB1* 2677 GT соответственно. Однако на данном этапе этот эффект был незначительным [21]. Не выявлено связи гаплотипов гена *ABCB1* с фармакокинетикой ЛТГ [21], несмотря на тот факт, что частоты гаплотипов были схожи с данными, полученными Lovric M. и соавт. (2012) [49].

Ген *SLC22A1* Исследования in vitro показали, что ЛТГ является субстратом для OCT1 в эндотелиальных клетках ГМ [19]. В систематическом исследовании генетических детерминант дозирования ЛТГ изучена связь между ОНВ гена *SLC22A1* 1222G>A и поддерживающей дозой ЛТГ у 96 пациентов с эпилепсией. ОНВ гена *SLC22A1* 1222G>A – это кодирующий несинонимичный однонуклеотидный вариант, который приводит к аминокислотной замене Met408Val в белке OCT1. Авторы обнаружили, что пациентам – гомозиготным носителям основной аллели (GG) требуется более высокая поддерживающая доза ЛТГ, чем гетерозиготным (GA) и гомозиготным носителям аллели A (AA). Среднегеометрическое соотношение поддерживающих доз составило 1,28 для генотипа GG против GA и 0,895 для генотипа AA против GA [50]. Аналогичные результаты были получены Milosheska D. и соавт. (2016) [21]. Однако величина влияния на клиренс ЛТГ была меньше. ОНВ гена *SLC22A1* 1222G> A оказывает очень незначительное влияние на фармакокинетику ЛТГ. Поскольку этот транспортер также экспрессируется в ГЭБ, он может участвовать в распределении ЛТГ в ЦНС.

Ген *ABCG2* В работе Klarica Domjanović I. и соавт. (2018) было выявлено, что носительство аллели G по сравнению с аллелью T гена *ABCG2* не ассоциировано с концентрацией ЛТГ у пациентов [41].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ЛТГ

Стоит отметить, что большинство исследований проведены на азиатской популяции пациентов и, несмотря на возможный риск повышения концентрации ЛТГ, нет достоверных данных о связи носительства ОНВ с изменением безопасности препарата. Ma C.L. и соавт. (2014) обнаружили взаимосвязь между устойчивостью к тера-

пии ЛТГ и ОНВ генов *SCN1A*, *SCN2A*, *ABCC* [51]. ЛТГ способен активировать CD8-лимфоциты, что приводит к реакциям гиперчувствительности, в том числе опасным для жизни (ССД, ТЭН) [52, 53]. Предотвращение данной патологии требовало изучения факторов риска, в том числе генетических маркеров. В качестве кандидатов для генетических исследований были выбраны гены системы HLA, отвечающего за процесс представления антигена иммунокомпетентным клеткам. Данный подход ранее оправдал себя на примере карбамазепина: были обнаружены значимые генетические предикторы развития ССД и ТЭН у представителей азиатской популяции.

Ассоциативные исследования безопасности ЛТГ и носительства различных аллелей гена *HLA* показали достаточно интересные, хотя и противоречивые результаты. Так, носительство аллели *HLA-B**1502 редко было ассоциировано с развитием ССД и ТЭН при приеме ЛТГ [54, 55]. В работах Shi Y.W. и соавт. (2011) и An D.M. и соавт. (2010) роль данного аллеля в ЛТГ-индуцированных реакциях гиперчувствительности вовсе не была подтверждена [56, 57]. Стоит отметить, что почти все исследования включали пациентов азиатского происхождения. Недавно опубликованные мета-анализы демонстрируют, что носительство *HLA-B*1502* действительно увеличивает риск развития ЛТГ-индуцированных ССД и ТЭН, но не столь значительно, чтобы наличие данного биомаркера являлось противопоказанием к назначению препарата [58, 59, 60] (табл. 2).

Определенного уровня доказательности могут в будущем достигнуть ассоциации и с другими аллелями генов системы HLA, но пока поиски ученых в этом направлении довольно разрозненны. Ассоциированными с реакциями гиперчувствительности в ответ на прием карбамазепина, по некоторым данным, являются аллели *HLA-B**5801 [61, 62, 63], *HLA-B**4403 [64], *HLA-A**3001 и *HLA-B**1302 [72]. Данные ассоциации были найдены в том числе у пациентов европеоидной расы [65], но исследования проводились на небольших выборках. Исследование McCormack M. и соавт. (2012) с применением полногеномных ассоциативных исследований у пациентов, рожденных в Великобритании, показало отрицательный результат [66]. На данный момент актуальность фармакогенетического тестирования аллелей генов *HLA* при назначении ЛТГ обоснована только для азиатской популяции. Но даже наличие биомаркеров высокого риска у пациента не означает, что реакция гиперчувствительности разовьется в 100% случаев, поэтому оно не является противопоказанием для приема ЛТГ. ЛТГ еще недостаточно изучен с фармакогенетической точки зрения. Если не учитывать данные, полученные у пациентов азиатской этнической группы, на сегодня практически нет фармакогенетически значимых биомаркеров, которые необходимо выявить для оптимального подбора дозы препарата, а также для решения о его замене другим ПЭП.

Таблица 2
Фармакогенетические аспекты эффективности и безопастности терапии ЛТГ

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
HLA-A	Антиген главного комплекса гистосовместимости HLA-A	HLA-A*23:01:01	Носительство аллели HLA-A*23:01:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	67
		HLA-A*03:01:01:01	Носительство аллели HLA-A*03:01:01:01 не ассоциировано с высоким риском развития тяжелых кожных НР	66
		HLA-A*33:03:01	Носительство аллели HLA-A*33:03:01 ассоциировано с низким риском развития макулопапулёзной экзантемы при лечении ЛТГом	66
		HLA-A*33:03	Носительство аллели HLA-A*33:03 ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы	68
		HLA-A*24:02:01:01	Носительство аллели HLA-A*24:02:01:01 не ассоциировано с риском развития макулопапулёзной экзантемы	66
		HLA-A*30:01:01	Носительство аллели HLA-A*30:01:01 ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы	65
		HLA-A*68:01:01:01	Носительство аллели HLA-A*68:01:01:01 ассоциировано с высоким риском развития тяжёлых кожных НР	65
		HLA-A*02:07:01	Носительство аллели HLA-A*02:07:01 ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы, тяжёлых кожных НР или ССД	68

HLA-B	Антиген главного комплекса гистосовместимости HLA-B	HLA-B*57:01:01	Носительство аллели HLA-B*57:01:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	69
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с высоким риском развития ССД	54
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы	56
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	58
		HLA-B*44:03:01	Носительство аллели HLA-B*44:03:01 ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы	68
		HLA-B*40:02:01	Носительство аллели HLA-B*40:02:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	67
		HLA-B*38:01:01	Носительство аллели HLA-B*38:01:01 ассоциировано с высоким риском развития ТЭН, ССД	69
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 ассоциировано с высоким риском развития ТЭН, ССД	70
		HLA-B*35:08:01	Носительство аллели HLA-B*35:08:01 не ассоциировано с риском развития макулопапулёзной экзантемы, тяжелых кожных НР или ССД	68
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском развития тяжелых кожных НР	56
		HLA-B*13:02:01	Носительство аллели HLA-B*13:02:01 ассоциировано с высоким риском развития макулопапулёзной экзантемы	64
		HLA-B*57:01:01	Носительство аллели HLA-B*57:01:01 не ассоциировано с риском развития тяжелых кожных НР	63
		HLA-B*58:01	Носительство аллели HLA-B*58:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	67
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском развития ТЭН и ССД	71
		HLA-B*58:01	Носительство аллели HLA-B*58:01 ассоциировано с высоким риском развития тяжёлых кожных НР	63
		HLA-B*58:01	Носительство аллели HLA-B*58:01 ассоциировано с повышенной чувствительностью к препарату при терапии женщин с эпилепсией	61
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 ассоциировано с высоким риском развития ССД	68
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском развития макулопапулёзной экзантемы	57
		HLA-B*44:03:01	Носительство аллели HLA-B*44:03:01 ассоциировано с возникновением ТЭН, ССД	72
		HLA-B*44:03:01	Носительство аллели HLA-B*44:03:01 ассоциировано с риском развития ТЭН, ССД	72
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском развития макулопапулёзной экзантемы	70
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском развития ССД	58
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 не ассоциировано с риском возникновения тяжелых кожных НР	58
		HLA-B*39:01:01:01	Носительство аллели HLA-B*39:01:01:01 не ассоциировано с риском развития макулопапулёзной экзантемы, тяжелых кожных НР или ССД	68
		HLA-B*15:02:01	Носительство аллели HLA-B*15:02:01 ассоциировано с высоким риском развития ТЭН или ССД	60
HLA-C	Антиген главного комплекса гистосовместимости HLA-C	HLA-C*07:18	Носительство аллели HLA-C*07:18 ассоциировано с высоким риском развития тяжёлых кожных НР	63

HLA-DQB1	Антиген главного комплекса гистосовместимости HLA-DQB1	HLA-DQB1*06:09	Носительство аллели HLA-DQB1*06:09 ассоциирован с высоким риском развития тяжёлых кожных НР	63
HLA-DRB1	Антиген главного комплекса гистосовместимости HLA-DRB1	HLA-DRB1*13:01:01	Носительство аллели HLA-DRB1*13:01:01 ассоциировано с высоким риском развития тяжелых кожных НР	63
SCN1A	Субъединица альфа-1 вольтаж-зависимого натриевого канала	rs3812718	Носительство аллели C по сравнению с аллелью T ассоциировано с усиленным тоническим блоком Na(V) 1.1 канала при лечении пациентов с эпилепсией ЛТГ	73

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D., Yuen W.C., Winton C., Peck A.W. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans // Clin Pharmacol Ther.1987; 42: 535–541. doi: 10.1038/clpt.1987.193.
2. Rothenberg S.P., da Costa M.P., Sequeira J.M., Cracco J., Roberts J.L., Weedon J., Quadros E.V. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect // N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):134-42. doi: 10.1056/NEJMoa031145.
3. Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1.
4. Warshavsky A., Eilam A., Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy // Brain and Behavior. 2016; 6(3). doi: 10.1002/brb3.419.
5. Boostma H.P.R., Vos A.M., Hulman J., Lambrechts D., Leenen L., Mayoie M. et al. Lamotrigine in clinicalpractice: longterm experience in patients with refractoryepilepsy referred to a tertiary epilepsy center // EpilepsyBehav. 2008; 12:262–268. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.10.004.
6. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A. Lamotrigine for acute and chronic pain. Cochrane Database // Syst Rev. 2011 Feb 16; (2). doi: 10.1002/14651858.CD006044.pub3.
7. Parveen S., Javed M. A. Stevens Johnson Syndrome associated with Lamotrigine // Pak J Med Sci. 2013 Nov; 29(6):1450-1452. doi: 10.12669/pjms.296.4385.
8. Pomeroy S.J., Ndikumana R., Cavanagh J.P. Lamotrigine induced lymphadenopathy: Case report and literature review // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017 Jul; 98:82-84. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.047.
9. Syed T.V., Sugatovic M. Extended-release lamotrigine in the treatment of patients with epilepsy // Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:1579–1585. doi: 10.1517/14656566.2010.485611.
10. Nissinen J., Lange C.H., Stratton S.C., Pikanen A. Effect of lamotrigine treatment on epileptogenesis and experimental study of rats // Epilepsy Res. 2004. 58:119–132. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.01.001.
11. Wang S.J., Sihra T.S., Gean P.W. Lamotrigine inhibition of glutamate release from isolated cerebrocortical nerve terminals (synaptosomes) by suppression of voltage-activated calcium channel activity // Neuroreport. 2001 Jul 20; 12(10):2255-2258. doi: 10.1097/00001756-200107200-00042.
12. Ketter T.A., Manji H.K., Post R.M. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders // J Clin Psychopharmacol. 2003; 23(5):484–495. doi: 10.1097/01.jcp.0000088915.02635.e8.
13. Shim S.E., Mansari M., Blier P. Modulation of the antidepressant-like effects of sustained administration of carisbamate and lamotrigine on monoaminergic systems: electrophysiological studies in the rat brain // J Pharmacol Exp Ther. 2013;347:487–496. doi: 10.1124/jpet.113.203315.
14. Goldsmith D.R., Wagstaff A.J., Ibbotson T., Perry C.M. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder // Drugs. 2003; 63(19):2029-2050. doi: 10.2165/00003495-200363190-00009.
15. Rambeck B., Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics // Clin Pharmacokinet. 1993 Dec; 25(6):433-443. doi: 10.2165/00003088-199325060-00003.
16. Rowland A., Elliot D.J., Williams J.A., Mackenzie P.I., Dickinson R.G., Miners J.O. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction // Drug Metab Dispos. 2006; 34: 1055–62. doi: 10.1124/dmd.106.009340.
17. Doig M.V., Clare R.A. Use of thermospray liquid chromatography-mass spectrometry to aid in the identification of urinary metabolites of a novel antiepileptic drug, lamotrigine // J Chromatogr 1991; 554: 181–189. doi: 10.1016/s0021-9673(01)88448-x.
18. Luna-Tortos C., Fedrowitz M., Loscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein // Neuropharmacology. 2008; 55: 1364–1375. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.032.
19. Dickens D., Owen A., Alfirevic A., Giannoudis A., Davies A., Weksler B., et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells // Biochem Pharmacol. 2012; 83: 805–814. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.032.
20. Johannessen S.I., Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? // Clin Pharmacokinet. 2006; 45: 1061–1075. doi: 10.2165/00003088-200645110-00002.
21. Milosheska D., Lorber B., Vovk T., Kastelic M., Dolžan V., Grabnar I. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters // Br J Clin Pharmacol. 2016 Aug; 82(2):399-411. doi: 10.1111/bcp.12984.
22. Wootton R., Soul-Lawton J., Rolan P.E., Sheung C.T., Cooper J.D., Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and

healthy volunteers // Br J Clin Pharmacol. 1997; 43: 23–27. doi: 10.1111/j.1365-2125.1997.tb00133.x.

23. Prescribing information for Lamictal®. [online]. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4228 (last accessed 23 April 2018).

24. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F., Cloyd J.C., Glauser T.A., Johannessen S.I., et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. 2008; 49: 1239–1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

25. Kaufman K.R., Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline // Seizure. 1998; 7: 163–165. doi: 10.1016/s1059-1311(98)80074-5.

26. Christensen J., Sandgaard A.P., Sidenius P., Linnet K., Licht R.W. Lack of interaction between sertraline and lamotrigine in psychiatric patients: a retrospective study // Pharmacopsychiatry 2012; 45: 119–121. doi: 10.1055/s-0031-1297975.

27. Sabers A., Ohman I., Christensen J., Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels // Neurology. 2003; 61: 570–571. doi: 10.1212/01.wnl.0000076485.09353.7a.

28. Wegner I., Wilhelm A.J., Lambrechts D.A., Sander J.W., Lindhout D. Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels,depends on comedication // Acta Neurol Scand. 2014; 129: 393–398. doi: 10.1111/ane.12197.

29. Polepally A.R., Pennell P.B., Brundage R.C., Stowe Z.N., Newport D.J., Viguera A.C., et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication // Ann Clin Transl Neurol. 2014; 1: 99–106. doi: 10.1002/acn3.29.

30. Reimers A., Helde G., Brathen G., Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol // Epilepsy Res. 2011; 94: 198–205. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.02.002.

31. Wegner I., Edelbroek P.M., Bulk S., Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives // Neurology. 2009; 73: 1388–1393. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181bd8295.

32. Chen H., Yang K., Choi S., Fischer J.H., Jeong H. Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17beta-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy // Drug Metab Dispos. 2009; 37: 1841–1847. doi: 10.1124/dmd.109.026609.

33. Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism // Br J Clin Pharmacol. 1992; 33: 511–513. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04079.x.

34. Polepally A.R., Pennell P.B., Brundage R.C., Stowe Z.N., Newport D.J., Viguera A.C., et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication // Ann Clin Transl Neurol. 2014; 1: 99–106. doi: 10.1002/acn3.29.

35. Herold T. Lamotrigine as a possible cause of QRS prolongation in a patient with known seizure disorder // Canadian Journal of Emergency Medicine. 2006. 8(5), 361-364. doi: 10.1017/s1481803500014093.

36. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients // Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jun; 69(6):1285-1291. doi: 10.1007/s00228-012-1449-5.

37. Chang Y., Yang L.Y., Zhang M.C., Liu S.Y. Correlation of the UGT1A4 gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China // Eur J Clin Pharmacol. 2014 Aug; 70(8):941-946. doi: 10.1007/s00228-014-1690-1.

38. Zhou J., Argikar U.A., Remmel R.P. Functional analysis of UGT1A4(P24T) and UGT1A4(L48V) variant enzymes // Pharmacogenomics. 2011 Dec; 12(12):1671-1679. doi: 10.2217/pgs.11.105.

39. Shirzadi M., Reimers A., Helde G., Sjursen W., Brodtkorb E. No association between non-bullous skin reactions from lamotrigine and heterozygosity of UGT1A4 genetic variants *2(P24T) or *3(L48V) in Norwegian patients // Seizure. 2017 Feb; 45:169-171. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.015.

40. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E., Takahashi T., Umemura A., Takahashi Y. et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy // Eur J Clin Pharmacol. 2016 May; 72(5):555-562. doi: 10.1007/s00228-016-2008-2.

41. Klarica Domjanović I., Lovrić M., Trkulja V., Petelin-Gadže Ž., Ganoci L., Čajić I., Božina N. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy // Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep; 84(9):2106-2119. doi: 10.1111/bcp.13646.

42. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E., Takahashi T., Umemura A., Takahashi Y., et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy // Eur J Clin Pharmacol. 2016 May; 72(5):555-562. doi: 10.1007/s00228-016-2008-2.

43. Zhou Y., Wang X., Li H., Zhang J., Chen Z., Xie W., et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4α are associated with Lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients // Drug Metab Pharmacokinet. 2015 Aug; 30(4):282-287. doi: 10.1016/j.dmpk.2015.05.002.

44. Shen C.H., Zhang Y.X., Lu R.Y., Jin B., Wang S., Liu Z.R., et al. Specific OCT1 and ABCG2 polymorphisms are associated with Lamotrigine concentrations in Chinese patients with epilepsy // Epilepsy Res. 2016 Nov; 127:186-190. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004.

45. López-García M.A., Feria-Romero I.A., Serrano H., Rayo-Mares D., Fagiolino P., Vázquez M., et al. Influence of genetic variants of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 on antiepileptic drug metabolism in pediatric patients with refractory epilepsy // Pharmacol Rep. 2017 Jun; 69(3):504-511. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.007.

46. Gulcebi M.I., Ozkaynakci A., Goren M.Z., Aker R.G., Ozkara C., Onat F.Y. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy // Epilepsy Res 2011; 95: 1–8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016.

47. Wang Q., Liang M., Dong Y., Yun W., Qiu F., Zhao L., et al. Effects of UGT1A4 genetic polymorphisms on serum lamotrigine concentrations in Chinese children with epilepsy // Drug Metab Pharmacokinet. 2015 Jun;30(3):209-13. doi:10.1016/j.dmpk.2014.12.007.

48. Blanca Sanchez M., Herranz J.L., Leno C., Arteaga R., Oterino A., Valdizan E.M., et al. UGT2B7_-161C > T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study // Ther Drug Monit. 2010; 32: 177–184. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181ceecc6.

49. Lovric M., Bozina N., Hajnsek S., Kuzman M.R., Sporis D., Lalic Z., et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy // Ther Drug Monit. 2012; 34: 518–525. doi: 10.1097/ftd.0b013e31826517c6.

50. Grant M. The Genetic Determinants of Lamotrigine Dosing in Epilepsy [Master thesis]. Liverpool: University of Liverpool, 2010.

51. Ma C.L., Wu X.Y., Zheng J., Wu Z.Y., Hong Z., Zhong M.K. Association of SCN1A, SCN2A and ABCC2 gene polymorphisms with the response to antiepileptic drugs in Chinese Han patients with epilepsy // Pharmacogenomics. 2014 Jul; 15(10):1323-1336. doi: 10.2217/pgs.14.89.

52. Wang X.Q., Lv B., Wang H.F., Zhang X., Yu S.Y., Huang X.S., et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014 // J Clin Neurosci. 2015 Jun;22(6):1005-1011. doi: 10.1016/j.jocn.2015.01.016.

53. Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G., Depta J.P., Dodd C.C., Hopkins J.E., et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity // J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun; 111(6):1393-1403. doi: 10.1067/mai.2003.1507;

54. Hung S.I., Chung W.H., Liu Z.S., Chen C.H., Hsih M.S., Hui R.C., et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese // Pharmacogenomics. 2010 Mar; 11(3):349-356. doi: 10.2217/pgs.09.162.

55. Man C.B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K.M., Cheng A.S., Ng M.H. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese // Epilepsia. 2007 May; 48(5):1015-1018. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.

56. Shi Y.W., Min F.L., Liu X.R., Zan L.X., Gao M.M., Yu M.J., Liao W.P. HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 Jul; 109(1):42-46. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00681.x.

57. An D.M., Wu X.T., Hu F.Y., Yan B., Stefan H., Zhou D. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population // Epilepsy Res. 2010 Dec; 92(2-3):226-330. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.006.

58. Cheung Y.K., Cheng S.H., Chan E.J., Lo S.V., Ng M.H., Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese // Epilepsia. 2013 Jul; 54(7):1307-1314. doi: 10.1111/epi.12217.

59. Li X., Yu K., Mei S., Huo J., Wang J., Zhu Y., Zhao Z. HLA-B*1502 increases the risk of phenytoin or lamotrigine induced Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: evidence from a meta-analysis of nine case-control studies // Drug Res (Stuttg). 2015 Feb;65(2):107-111. doi: 10.1055/s-0034-1375684.

60. Zeng T., Long Y.S., Min F.L., Liao W.P., Shi Y.W. Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis // Int J Dermatol. 2015 Apr; 54(4):488-493. doi: 10.1111/ijd.12570.

61. Chow J.C., Huang C.W., Fang C.W., Wu Y.J., Tsai J.J. Lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome in a Han Chinese patient with the HLA-B*5801 genotype // Neurol Sci. 2013 Jan;34(1):117-119. doi: 10.1007/s10072-012-0947-7.

62. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S., et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs // Pharmacogenet Genomics. 2008 Feb; 18(2):99-107. doi: 10.1097/fpc.0b013e3282f3ef9c;

63. Kazeem G.R., Cox C., Aponte J., Messenheimer J., Brazell C., Nelsen A.C., Nelson M.R., Foot E. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients // Pharmacogenet Genomics. 2009 Sep; 19(9):661-665. doi: 10.1097/fpc.0b013e32832c347d.

64. Li L.J., Hu F.Y., Wu X.T., An D.M., Yan B., Zhou D. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese // Epilepsy Res. 2013 Sep;106(1-2):296-300. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.004.

65. Ito A., Shimada H., Ishikawa K., Takeo N., Hatano Y., Katagiri K., et al. Association between HLA-DRB1*0405, -DQB1*0401 and -DQA1*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan // J Affect Disord. 2015 Jul 1; 179:47-50. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.018.

66. McCormack M., Urban T.J., Shianna K.V., Walley N., Pandolfo M., Depondt C., et al. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions // Pharmacogenomics. 2012 Mar; 13(4):399-405. doi: 10.2217/pgs.11.165.

67. Fricke-Galindo I., Martínez-Juárez I.E., Monroy-Jaramillo N., Jung-Cook H., Falfán-Valencia R., Ortega-Vázquez A., et al. HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients // Pharmacogenomics. 2014; 15(15):1881-1891. doi: 10.2217/pgs.14.135.

68. Koomdee N., Pratoomwun J., Jantararoungtong T., Theeramoke V., Tassaneeyakul W., Klaewsongkram J., et al. Association of HLA-A and HLA-B Alleles with Lamotrigine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in the Thai Population // Front Pharmacol. 2017 Nov 29; 8:879. doi: 10.3389/fphar.2017.00879.

69. Ramírez E., Bellón T., Tong H.Y., Borobia A.M., de Abajo F.J., Lerma V., et al. Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population // Pharmacol Res. 2017 Jan; 115:168-178. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.027.

70. Bloch K.M., Sills G.J., Pirmohamed M., Alfirevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity // Pharmacogenomics. 2014 Apr; 15(6):857-868. doi: 10.2217/pgs.14.65.

71. Kwan P.K., Ng M.H., Lo S.V. Association between HLA-B*15:02 allele and antiepileptic drug-induced severe cutaneous reactions in Hong Kong Chinese: a population-based study // Hong Kong Med J. 2014 Dec; 20(7):16-18. doi: 10.1038/tpj.2017.11.

72. Park H.J., Kim Y.J., Kim D.H., Kim J., Park K.H., Park J.W., Lee J.H. HLA Allele Frequencies in 5802 Koreans: Varied Allele Types Associated with SJS/TEN According to Culprit Drugs // Yonsei Med J. 2016 Jan; 57(1):118-26. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.118.

73. Thompson C.H., Kahlig K.M., George A.L. Jr. SCN1A splice variants exhibit divergent sensitivity to commonly used antiepileptic drugs // Epilepsia. 2011 May;52(5):1000-1009. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03040.x.

8.4. Фармакогенетика леветирацетама

Леветирацетам (ЛВТ) – ПЭП нового поколения, разработанный в 1977 году в процессе исследований по усовершенствованию свойств ноотропа пирацетама и внедренный в практику компанией UCB Pharma (Бельгия) [1, 2, 3, 4]. Разрешен для клинического применения в США (FDA) с ноября 1999 г., в Европе (EMA) с сентября 2002 г., в России с 2003 г. [4, 5, 6]. По химической структуре ЛВТ является S-энантиомером пирролидонового производного и имеет формулу: α-этил-2-оксо-1-пирролидин ацетамида [7, 8]. Во время исследований ЛВТ показал низкую эффективность при острых приступах на классической модели эпилепсии, однако он проявляет значительные противоэпилептические эффекты в отношении разнообразных типов эпилептических приступов на животных моделях с хронической эпилепсией [8, 9, 10, 11]. Изначально ЛВТ был одобрен как ПЭП в составе комбинированной терапии для пациентов старше 16 лет [4, 12]. В клинической практике ЛВТ эффективен в отношении фокальных и генерализованных приступов в составе моно- и политерапии [7, 13, 14, 15, 16].

Фармакокинетика

Фармакокинетика ЛВТ на сегодняшний день достаточно хорошо изучена [1]. Проведенные исследования показывают хорошую переносимость ЛВТ. Всасывание препарата не зависит от приема пищи и дозы препарата [5, 8, 17]. Степень поглощения не изменяется при приёме антацидных препаратов (например, карбоната кальция, гидроксида алюминия) [8]. Биодоступность при пероральном приеме составляет практически 100% [8, 17]. ЛВТ обладает линейной фармакокинетикой, практически не связывается с белками ПК [8, 17, 18]. Медленное титрование препарата не требуется [8]. Объем распределения составляет примерно 0,5-0,7 л/кг [17, 18]. Метаболизм препарата осуществляется независимо от системы цитохрома Р450, эпоксидгидролазы или уридиндифосфат (UDP) – глюкуронидирования [5, 8], главным образом путем гидролиза ацетамидной группы в крови до LO57 и других незначительных метаболитов [8, 17, 19]. Клиническая значимость метаболитов считается незначимой [8].

В связи с этим возможно назначение препарата при нарушении работы или снижении функции печени. Независимо от дозы 95% препарата выводится почками [5, 8]. Препарат полностью выводится из организма в течение 48 часов [8]. До 70% выводится в неизмененном виде [8, 17, 18]. Период полувыведения составляет 6–8 часов у здоровых взрослых, 16–18 часов у новорожденных, 5–7 часов у детей в возрасте 6–12 лет и 10–11 часов у пожилых [17, 20, 21]. У пациентов детского возраста клиренс ЛВТ на 30–40% выше [17, 22]. У лиц старше 65 лет клиренс составляет 0,93 л/кг/день по сравнению с 1,19 л/кг/день для лиц в возрасте 18–64 года [17, 23]. Данная скорость экскреции указывает на клубочковую фильтрацию препарата с частичной последующей канальцевой реабсорбцией [8]. В связи с этим ЛВТ назначается в более высокой дозе пациентам детского возраста, в более низкой – пожилым и пациентам с нарушением функции почек [5, 8]. Дозы препарата в педиатрической практике определяются весом ребенка. Для пациентов детского возраста используется пероральный раствор.

У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения может увеличиваться до 24 часов, так же как и у пациентов с печеночной недостаточностью, сопровождающейся почечной (Tmax= 1 час) [8, 17]. ЛВТ проникает через плаценту, а концентрация в крови плода сходна с материнской [24]. Во время беременности концентрация ЛВТ может снижаться на 60% [17, 22, 24]. Снижение концентрации происходит в течение беременности по триместрам, наиболее низкие уровни отмечаются в третьем триместре. Однако ЛВТ имеет более благоприятный профиль по уровню концентрации препарата в ПК при сравнении с ламотриджином или окскарбазепином, концентрация которых заметно изменяется во время беременности [22, 25, 26, 27, 28].

ЛВТ проникает в грудное молоко, концентрация препарата в среднем у грудных детей составляет 13% от материнской, большинство авторов не рекомендует прерывать грудное вскармливание [20, 24, 29, 30]. ЛВТ не влияет на концентрацию других ПЭП. В дозе 1000 мг/сут он не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов, а в дозе 2000 мг/сут – на фармакокинетику дигоксина и варфарина [5]. Всё это позволяет назначать препарат пациентам с коморбидной патологией, требующей приёма дополнительных лекарственных средств [2].

Фармакодинамика

На сегодняшний день доказано нейропротективное и действие ЛВТ, как ПЭП. Фармакодинамика препарата осуществляется через его взаимодействие с нейрональным субстратом на уровне пресинаптических мембран нейронов и синаптических образований, обусловливающее его специфический терапевтический эффект или НР [1, 31]. В исследованиях с применением меченного тритием ЛВТ установлено, что в ЦНС существу-

Таблица 1
Механизмы противоэпилептического действия ЛВТ

Механизм действия	Ссылка	Механизм эпилептогенеза	Ссылка
Регуляция выделения нейротрансмиттера из синаптических пузырьков посредством взаимодействия с активным гликопротеином синаптических кальций-зависимых везикул SV2A: 1. модуляция Ca+2-каналов (L, N, P/Q – типа HVA-VDCCs (высоковольтные активированные Ca+2-каналы)); 2. связывание с синаптотагмином 1 (белок-сенсор кальция) для усиления высвобождения нейротрансмиттера	2, 7, 31, 33, 40	Делеция гена SV2A вызывает снижение вызванного стимулом высвобождения нейротрансмиттера и приводит к формированию фенотипа, характеризующегося тяжелыми эпилептическими приступами и, как следствие, уменьшением продолжительности жизни на животной модели. Потеря SV2A, но не SV2B, летальна для животных, что подтверждает, что SV2A важен для нормального роста и жизнеспособности организма. У нокаунтных животных после рождения развиваются выраженные судороги с дальнейшей гибелью животного спустя несколько недель	34, 40, 58
		Сверхэкспрессия SV2A снижает вызванное высвобождение нейромедиатора	40, 41, 59
		Экспрессия SV2 значительно снижается в гиппокампе у пациентов с эпилепсией височной доли и склерозом гиппокампа	
Усиление ГАМК-ергического и глицинэргического торможения блокированием эффекта цинка и карболинов, с восстановлением притока хлоридов через ГАМК- и глициновые рецепторы и стабилизация мембраны нейронов	7, 43	Дефицит ГАМК- и глицин торможения	7, 43
Блокирование эпилептических разрядов, вызванных бикукуллином и активацией NMDA-рецепторов, без влияния на нормальное проведение возбуждения	7, 44	Избыток глутамата	7, 44
Блокирование вызванных потенциалов EPSC AMPA (возбуждающих постсинаптические токи) и EPSCNMDA. Изменение соотношения парных импульсов, снижение частоты асинхронных EPSCAMPA и EPSCNMDA. Увеличение интервала между EPSCAMPA	32	Избыток глутамата	32
Торможение вольтаж-зависимых Ca2+-каналов N- и P/Q-типа, что приводит к снижению выброса глутамата, подавлению пароксизмальных деполяризационных сдвигов, характерных для эпилептических нейронов. Не влияет на Na+-каналы и T2–тип Ca+2-каналов	7, 32, 45	Каналопатии	7, 45
Подавление пароксизмальных деполяризационных сдвигов и эпилептических спайковых разрядов нейронов гиппокампа, обусловленное снижением тока в вольтаж-зависимых K+ каналах	7	Каналопатии	7
Блокирование киндлинговой эпилептогенной экспрессии генов	7		
Подавление эпилептиформной активности и эпилептической синхронизации нейронов	7		
Нейропротекция в отношении эксайтотоксического действия активации NMDA-рецепторов	1, 7, 48, 52	Избыток глутамата	7
Ингибирование ионотропных постсинаптических AMPA-рецепторов	13	Избыток глутамата	7
Снижение выработки в стриатуме транскрипционного фактора deltaFosB, образующегося в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена FOSB	3		
Модуляции серотонергических и □2-адренергических сигнальных путей, а также μ-опиоидных рецепторов	45, 55		

ют специфические места связывания препарата, которые включают такие мозговые структуры, как гиппокамп, кора ГМ и мозжечок [1, 32].

Было показано связывание ЛВТ со специфическим сайтом синаптических везикул, который был идентифицирован в 2003 году как гликопротеин синаптических везикул SV2A, содержащийся в сером веществе ГМ и спинного мозга. Посредством этого связанный с синаптическими пузырьками ЛВТ регулирует их динамику и выброс нейротрансмиттеров в синаптическую щель, регулируя эпилептическую активность нейрона [2, 4, 7, 33]. Белок SV2A является интегральным 12-трансмембранным белком, который экспрессируется в секреторных везикулах нейронов [33, 34, 35]. Роль SV2A белка на сегодняшний день до конца не изучена, однако показана его роль в развитии нейродегенеративных, психических расстройств и неврологические заболевания, включая некоторые формы эпилепсии [36, 37, 38].

SV2 является частью семейства белков, суперсемейства основных посредников, многие из которых действуют в качестве переносчиков сахаров, аминокислот и других компонентов. Имеет три изоформы SV2A, SV2B и SV2C, наиболее хорошо изучена первая изоформа. Было идентифицировано 14 остатков SV2A, которые влияли на связывание рацетамов с белком SV2A на животной модели [4, 33, 39, 40]. Основными областями ГМ, где располагается SV2A, является кора ГМ, гипоталамус и стриатум, в меньшем количестве в мозжечке и таламусе, полностью отсутствует в ядре тройничного и лицевого нервов [4, 41]. Синтезируется гликопротеин SV2A в нейронах как тормозного, так и возбуждающего типа [4].

Противоэпилептический эффект ЛВТ осуществляется за счет связывания с SV2A гликопротеином. Это было показано в исследовании негативного модулятора SV2A USB0255, который устранял противосудорожный эффект ЛВТ [4]. Снижение эффектов ЛВТ отмечалось также в исследовании с гетерозиготными SV2 нокаунтными (+/-) животными, у которых его количество было снижено примерно на 50%, редукция приступов у них была достигнута добавлением вальпроевой кислоты [4, 42].

Другим механизмом действия ЛВТ является модуляция ГАМК-ергических и глициновых рецепторов, которые снижают возбудимость нейрона, причем ГАМК-ергическое взаимодействие является главным механизмом торможения в ГМ, обеспечивающим лечебный эффект многих ПЭП. Тормозной эффект ГАМК и глицина осуществляется в значительной мере за счет активации притока ионов хлора внутрь нейрона, чем достигается эффект тормозной гиперполяризации. В блокаде притока хлоридов в ГАМК-ергических и глицинергических рецепторах участвуют цинк и R-карболины. ЛВТ является единственным ПЭП, который противодействует блокирующему притоку ионов хлора, эффекту цинка и R-карболинов, тем самым он восстанавливает приток хлоридов через ГАМК- и глициновые рецепторы и приводит к усилению торможения в нейронах [7, 43].

Помимо активации тормозных эффектов в мозге ЛВТ блокирует в культуре ткани эпилептические разряды, вызванные бикуллином и активацией NMDA-рецепторов, не влияя при этом на нормальное проведение возбуждения [7, 44]. Избыточный приток ионов кальция внутрь клетки, приводящий к ее избыточной импульсной активности, является механизмом эпилептического возбуждения, а также влечет пластическое эпилептогенное перерождение нейронов и их эксайтотоксическую гибель. ЛВТ специфически тормозит высоковольтные кальциевые каналы N-типа и частично P/Q-типа, в отличие от других ПЭП, блокирующих Т-каналы. Это действие ЛВТ приводит к сокращению амплитуды и длительности вызываемых интрацеллюлярным притоком ионов кальция пароксизмальных деполяризационных сдвигов, характерных для эпилептических нейронов [7, 45]. За счёт блокирования кальциевых каналов P/Q-типов происходит снижение перехода Ca+2 в пресинаптическую терминаль, что значительно снижает выброс нейротрансмиттера – глутамата, за счет чего происходит модулирование синаптической активности [31]. На культуре ткани CA1 области гиппокампа показали достоверное снижение пароксизмальных деполяризационных сдвигов и эпилептических спайковых разрядов нейронов под влиянием ЛВТ, обусловленных снижением тока в вольтаж-зависимых калиевых каналах [7, 46].

Одним из механизмов эпилептогенеза и возникновения лекарственно-устойчивой эпилепсии является изменение генной экспрессии, возникающее по механизму киндлинга в нейронах, подвергающихся возбуждению посредством эпилептической афферентации. Gu J. и соавт. (2004) исследовали действие ЛВТ на модели эпилепсии, вызванной киндлингом амигдалы на животной модели. Снижение киндлинг эффекта под влиянием ЛВТ сопровождается снижением генной экспрессии в эпилептогенных нейронах [1, 47, 48]. Исследования суммарной спайковой эпилептиформной активности в культуре ткани высокоэпилептогенной гиппокампальной зоны CA3 показали уникальную способность ЛВТ подавлять эпилептическую синхронизацию нейронов в отличие от других ПЭП, использовавшихся в тех же экспериментах [7, 49, 50, 51]. При экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии было показано, что ЛВТ уменьшает объем

инфаркта на треть, что связывают с нейропротекцией в отношении эксайтотоксического действия активации NMDA-рецепторов в зоне ишемии [1, 7, 48, 52].

ЛВТ модулирует опосредованные AMPA-рецепторами токи на культивируемых корковых нейронах. Отмечается гетерогенная чувствительность к ЛВТ в разных областях мозга. Это свидетельствует о том, что препарат способен взаимодействовать с некоторыми субъединицами AMPA, которые по-разному экспрессируются в ГМ [13, 53, 54]. Под влиянием ЛВТ снижается выработка в стриатуме транскрипционного фактора deltaFosB, образующегося в результате альтернативного сплайсинга мРНК гена FOSB. Известно, что активация deltaFosB посредством фосфорилирования Ser27 повышает чувствительность нейронов прилежащего ядра к дофамину, стимулирует формирование новых дендритных шипиков и поисковую активность как в норме, так и у лиц с различными видами зависимости. Приём ЛВТ может усугублять предсуществующий дефицит дофамина или его эффектов [3].

ЛВТ участвует в модуляции серотонергических и α2-адренергических сигнальных путей, а также μ-опиоидных рецепторов [27, 55]. ЛВТ повышает экспрессию xCT (цистен/глутаматный транспортер) в астроцитах с последующим увеличением содержания глутамина в дофаминергических нейронах, за счет чего возможен нейропротективный эффект на модели болезни Паркинсона [56]. ЛВТ показал эффективность в лечении дискинезии, что объясняется его способностью к снижению гиперсинхронизации нейронов [57].

Особенности терапевтического лекарственного мониторинга ЛВТ

По данным на сегодняшний день метаболизм, ЛВТ происходит непосредственно в крови, в основном за счёт гидролиза [19, 60, 61]. Поэтому не рекомендуется транспортировать образцы ЛВТ в виде цельной крови для выполнения ТЛМ. При необходимости проведения ТЛМ предпочтительно брать сыворотку крови в связи с тем, что концентрации не изменяются со временем (до 7 дней) из-за отсутствия β-эстеразной активности, которая присутствует в цельной крови [19]. Учитывая снижение уровня ЛВТ в ПК во время беременности, необходимо проведение ТЛМ по триместрам [22, 27, 28].

Фармакогенетика

Практически идеальный фармакологический профиль препарата позволяет его использовать пациентам с различными формами эпилепсии, с различной сопутствующей патологией. НР при приеме ЛВТ встречаются в 30% случаев [13]. НР со стороны ЦНС являются агрессия, раздражительность, гипервозбудимость и сонливость, они часто являются причиной отмены высокоэффективного препарата в отношении редукции приступов [13]. В связи с отсутствием дозозависимого эффекта развития данных НР [13, 62, 63], их связывают с индивидуальными особенностями пациента, а именно с носительством ОНВ генов, участвующих в фармакодинамике ЛВТ [13]. Поиск генетических предикторов их развития является актуальной задачей персонализированной медицины, современной неврологии и эпилептологии. В настоящее время исследуются следующие маркеры - гены дофаминергического, серотонинергического, норадреналинергического обмена; SV2A гликопротеина.

Гены дофаминергического обмена Установлено, что импульсивные и склонные к агрессии пациенты более предрасположены к появлению НР в ответ на приём ЛВТ [13]. К ЛВТ-индуцированным поведенческим НР относится реактивно-импульсивный фенотип агрессии, который развивается в результате утраты тормозного самоконтроля, призванного подавлять вспышки гнева [64]. Молекулярно-генетической основой формирования данного типа агрессии являются особенности функционирования ферментов, вовлечённых в регуляцию синаптической активности нейротрансмиттера дофамина: дофамин-β-гидроксилазы (монооксигеназы, конвертирующей дофамин в норэпинефрин) и катехол-О-метилтрансферазы, осуществляющей деградацию дофамина посредством О-метилирования [13, 65]. Степень выраженности эффектов дофамина зависит также от количества и чувствительности пре- и постсинаптических дофаминовых D2-рецепторов, что в свою очередь определяется уровнем экспрессии кодирующего их гена DRD2. Показано, что изменения на уровне дофаминовых D2-рецепторов обнаруживаются при расстройствах, характеризующихся импульсивностью и реактивно-импульсивной агрессией: синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), различные формы зависимости, включая патологическое влечение к азартным играм [13, 66].

Гены норадреналинергического обмена Несомненный интерес вызывает изучение вклада в формирование ЛВТ-индуцированных поведенческих расстройств генетически детерминированных особенностей функционирования норадренергической медиаторной системы, одним из ключевых компонентов которой является натрий-зависимый транспортёр норадреналина – трансмембранный гликопротеин, состоящий из 617 аминокислотных остатков и принадлежащий к семейству натрий- и хлорид-зависимых

транспортёров нейротрансмиттеров. Данный белок, кодируемый геном SLC6A2 (локализован в позиции16q12.2), осуществляет обратный захват норэпинефрина и перемещение последнего в пресинаптическую терминаль, регулируя тем самым интенсивность и продолжительность сигнальной трансдукции. Наиболее изученным является ОНВ rs3785143 гена SLC6A2, представляющий собой транзицию C>T. Локализация в 1 интроне предопределяет влияние данного ОНВ на уровень транскрипционной активности гена. Известно, что носительство аллели T ассоциировано со склонностью к развитию СДВГ и особенно выражено у девочек. У мальчиков с СДВГ с преобладанием гиперактивности и комбинированным типом расстройства регистрируется ассоциация носительства ОНВ rs3785143 гена SLC6A2 с агрессивным поведением [13, 68].

Гены серотонинергического обмена Немаловажную роль в формировании поведенческого фенотипа играют и генетические особенности серотонинергической медиаторной системы, важным компонентом которой является триптофангидроксилаза – фермент, катализирующий присоединение ОН-группы к 5-гидрокситриптофану на начальных этапах синтеза серотонина. Как нейромедиатор, серотонин ослабляет эмоции страха и агрессии, а также обеспечивает пластичность нервной системы и является важным нейротрофическим фактором. Кинурениновая ветвь метаболизма триптофана включает кинуренин (токсичный для нервной системы эндогенный конвульсант, подавляющий в ГМ серотонинергические процессы), кинурениновую кислоту (мощный нейропротектор, эндогенный антагонист NMDA-рецепторов) и ксантуреновую кислоту, оказывающую противоположное действие [69]. Показано, что снижение уровня триптофана в ПК может приводить к аффективным расстройствам, при этом у пациентов с депрессией обнаруживается высокий уровень его токсичных метаболитов – кинуренина и ксантуреновой кислоты [70]. Есть данные о подавлении серотониновой ветви метаболизма триптофана при расстройствах аутистического спектра [69]. Установлено, что носительство аллели 779T интронного ОНВ rs1799913 гена TPH1, кодирующего триптофангидроксилазу, ассоциировано с более высоким уровнем проактивной агрессии, направленной на достижение определённой цели и характеризующейся отсутствием эмпатии и чувства вины [13, 71], а гомозиготное носительство аллели G среди европейцев испанского происхождения в 14 раз повышает риск развития зависимости от героина [72]. Локализованный в 7 интроне ОНВ rs1799913, представляющий собой трансверсию G>T, формирует гаплотип с ОНВ rs1800532. Показано, что носительство аллели 218T ОНВ rs1800532 коррелирует с более частым ощущением и внешним выражением неспровоцированного гнева [13].

Определённое влияние на формирование поведенческих расстройств могут оказывать генетические особенности строения и функции серотониновых рецепторов. Одним из наиболее изученных является функциональный, локализованный в промоторной области ОНВ rs6311 гена HTR2A, кодирующего широко представленный в ЦНС постсинаптический серотониновый рецептор 2А типа. Замена цитозина на тимин (C>T) в положении -1438 ассоциирована со сниженной экспрессией более длинной изоформы 5'-нетранслируемой области мРНК рецептора HTR2A. В свою очередь протяжённый 5'-нетранслируемый участок (5'-UTR) по сравнению с короткой изоформой обеспечивает более эффективную трансляцию белка. Носительство аллели -1438T ассоциировано со сниженной продукцией серотонинового рецептора [73]. Носительство аллели T ОНВ rs6311 гена HTR2A расценивается как фактор, снижающий риск суицида. Носительство аллели -1019C функционального ОНВ rs6295, локализованного в промоторной области гена HTR1A и представляющего собой трансверсию C>G, связано со значительным снижением риска антисоциального поведения [13].

Ген SV2 локализован на длинном плече хромосомы 1 в локусе 21.2, это примерно 14.565 п.н., кодирует мРНК 4353 п.н. с 13 экзонами, что переводится в 82,6 кДа белок, состоящий из 742 аминокислот [4, 74]. Изменения специфических аминокислот в белке SV2A могут оказывать различное влияние на связывание бриварацетама и ЛВТ [33, 75]. Идентифицировано 3 аминокислоты (K694, I273 и S294), изменения в которых приводят к утрате эффекта модулятора связывания ЛВТ, но не влияют на модуляцию связывания бриварацетама. Установлено, что носительство вариантов: F277A, W300F, Y462A, F658A, I663A, W666A и D670A гена UCB1244283 ассоциировано с изменением связывания рацетама, бриварацетама и ЛВТ [16]. Носительство ОНВ гена SV2 может приводить к некоторым формам эпилепсии. В этом случае прием пациентами ЛВТ может способствовать развитию новых форм эпилептических приступов. Наличие замены C на T в положении 1708 (c.1708C>T), приводящей к замене аминокислоты аргинина на цистеин в положении 570 (p. Arg570Cys), ассоциировано с развитием новых типов эпилептических приступов у пациентов с эпилепсией. При возникновении эпилептических спазмов и миоклонических приступов у пациентов на фоне приёма ЛВТ, необходимо рекомендовать проведение молеку-

лярно-генетического исследования ОНВ в гене SV2 [76]. Наличие замены аргинина на глутамин в положении 383 (R383Q), обусловленной изменением в экзоне 5 гена SV2A, ассоциировано с развитием фармакорезистентной эпилепсией, гиперкинезами, микроцефалией, задержкой развития и задержкой роста. Изменения в кодирующей последовательности гена SV2 вызывают медленную нейротрансмиссию, снижение уровня ГАМК в гиппокампе, судороги [77].

Ген HLA Была выявлена ассоциация носительства HLA-A*11:01 с развитием повышенной раздражительности и агрессией. Это позволяет рассматривать данный вариант как фактор риска развития НР. Анализ In silico показал, что молекула ЛВТ связывается в кармане P1 пептид-связывающей канавки HLA-A с относительно более сильным сродством, чем с другими подтипами антигенов HLA [78]. Также в нескольких исследованиях было показано, что молекулы ЛВТ могут напрямую взаимодействовать с молекулами HLA и запускать непредсказуемые иммунные реакции [79]. С другой стороны, Hu F.Y. и соавт. (2016) не выявили ассоциации между развитием кожных реакций и генами HLA класса I и класса II, включая HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 [80].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калинин В.В. Препарат леветирацетам (кеппра) в эпилептологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2007. № 3. С. 74–77.
2. Лебедева Л.В. Возможности применения кеппры (леветирацетама) при различных неврологических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2008. №2. С. 49–56.
3. Du H., Nie S., Chen G., Ma K., Xu Y., Zhang Z. et al. Levetiracetam ameliorates L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats inducing critical molecular changes in the striatum // Parkinson's Dis. 2015; 2015:253878. doi: 10.1155/2015/253878.
4. Löscher W., Gillard M., Sands Z.A., Kaminski R.M., Klitgaard H. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in the Treatment of Epilepsy and Beyond // CNS Drugs. 2016 Nov; 30(11):1055-1077. doi:10.1007/s40263-016-0384-x.
5. Власов П.Н., Наумова Г.И., Дрожжина Г.Р. Новые противоэпилептические препараты. Качественная клиническая практика. 2008. № 3. С. 12–28.
6. Klitgaard H., Verdru P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy // Expert Opin Drug Discov. 2007; (2):1537–45. doi:10.1517/17460441.2.11.1537.
7. Зенков Л.Р. Кеппра в лечении эпилепсии. М.: Пресс-сервис, 2007.
8. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics // Pharmacol Ther.2000; 85:77–85. doi:10.1016/s0163-7258(99)00052-2.
9. Deyn D.P.P., Kabatu H., D'Hooge R., Mori A. Protective effect of ucb L059 against postural stimulation-induced seizures in EL mice // Neuroscience.1992. №19 (2). С. 187–192.
10. Gower A.J., Hirsch E., Boehrer A., Noyer M., Marescaux C. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy // Epilepsy. 1995; 22, 207–213. doi.:10.1016/0920-1211(95)00077-1.
11. Löscher W., Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats // Eur J Pharmacol.1993; 232, 147–158. doi:10.1016/0014-2999(93)90768-d.
12. Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M. Brivaracetam: rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment // Epilepsia. 2016; 57(4):538–548. doi:10.1111/epi.13340.
13. Helmstaedter C., Mihov Y., Toliat M.R. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam // Epilepsia. 2013; 54(1):36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x
14. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group // Epilepsia. 2000; 41:1276–1283. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb04605.x.
15. Berkovic S., Knowlton R., Leroy R., Schiemann J., Falter U. Placebocontrolled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy // Neurology. 2007; 69:1751–1760. doi:10.1212/01.wnl.0000268699.34614.d3.
16. Wood M.D., Sands Z.A., Vandenplas C., Gillard M. Further evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein // Epilepsia. 2018; 59(9):e147-151. doi.org/10.1111/epi.14532.
17. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F., Cloyd J.C., Glauser T.A., Johannessen S. I. et al. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring:a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies // Epilepsia. 2008; 49(7):1239–1276. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
18. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam // Clin Pharmacokinet.2004; 43:707–724. doi:10.2165/00003088-200443110-00002.
19. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy // Epilepsia. 2006; 47:1818–1821. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00819.x.
20. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and breast milk at birth and during lactation // Epilepsia. 2005; 46:775–777. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x.
21. Glauser T.A., Mitchell W.G., Weinstock A., Bebin M., Chen D., Coupez R. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy // Epilepsia. 2007; 48:1117–1122. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01090.x.
22. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M., Fountain N.B., Ritter F.J., Coupez R.M. et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children // Epilepsia. 2001; 42:1574–1579. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x.
23. Leppik I.E., Rarick J.O., White J.R., Tran T.A., Walczak T.S., Gumnit R.J. Doses and serum concentrations of levetiracetam in the elderly // Epilepsia. 2003; 44(8):158.

24. Tomson T., Palm R., Kallen K., Ben-Menachem E., Soderfeldt B., Danielsson B. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation // Epilepsia. 2007; 48:1111–1116. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01032.x.

25. Mazzucchelli I., Onat F.Y., Ozkara C., Atakli P., Specchio L.M., La Neve A. et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium // Epilepsia. 2006; 47:504–509. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00459.x.

26. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: Pregnancy and breast-feeding // Therapeutic Drug Monitoring. 2005; 27:718–721. doi:10.1097/01.ftd.0000179843.63515.8f.

27. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т., Бочанова Е.Н., Веселова О.Ф., Кантимирова Е.А. и др. Эпилепсия и беременность: монография. М.: Изд-во Медика, 2014. 142 с.

28. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Тератогенез противоэпилептических препаратов: обзор литературы и собственные наблюдения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. №2. С. 61–70.

29. Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 31–39. doi:10.14412/2074-2711-2014-1S-31-38.

30. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра®) в лечении эпилепсии: обзор литературы // Русский журнал детской неврологии. 2015. № 10 (2). С. 38–53. doi:10.17650/2073-8803-2015-10-2-38-53.

31. Lee C.Y., Chen C.C., Liou H.H. Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus // Br J Pharmacol. 2009 Dec; 158(7):1753-62. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00463.x.

32. Noyer M., Gillard M., Matagne A., Hénichart J.P., Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (UCB L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes // Eur J Pharmacol. 1995; 286: 137—146. PMID: 8605950.

33. Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats // European Journal of Pharmacology.1993; 232: 147-158. doi:10.1016/0014-2999(93)90768-d.

34. Janz R., Sudhof T.C. SV2C is a synaptic vesicle protein with an unusually restricted localization: anatomy of a synaptic vesicle protein family // Neuroscience. 1999; 94:1279–1290. doi:10.1016/s0306-4522(99)00370-x.

35. Mendoza-Torreblanca J.G., Vanoye-Carlo A., Phillips-Farfan B.V., Carmona-Aparicio L., Gómez-Lira G. Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function // Eur J Neurosci. 2013; 38:3529–3539. PMID: 24102679.

36. Heurling K., Ashton N.J., Leuzy A., Zimmer E.R., Blennow K., Zetterberg H. et al. Synaptic vesicle protein 2A as a potential biomarker in synaptopathies // Mol Cell Neurosci. 2019 Jun; 97:34-42. doi:10.4016/46733.01.

37. Bartholome O., Van den Ackerveken P., Sánchez Gil J., de la Brassinne Bonardeaux O., Leprince P., Franzen R. et al. Puzzling out synaptic vesicle 2 family members functions // Front. Mol. Neurosci.2017; 10, 148. doi:10.3389/fnmol.2017.00148.

38. Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P., Bajjalieh S.M., Matagne A. et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2004; 101 (9861 LP-9866). doi:10.1073/pnas.0308208101.

39. Shi J., Anderson D., Lynch B.A., Castaigne J.G., Foerch P., Lebon F. Combining modelling and mutagenesis studies of synaptic vesicle protein 2A to identify a series of residues involved in racetam binding // Biochem Soc Trans. 2011; 39:1341–1347. doi:10.1042/bst0391341.

40. Vogl C., Tanifuji S., Danis B., Daniels V., Foerch P., Wolff C. et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A modulates vesicular release and calcium channel function at peripheral sympathetic synapses // Eur J Neurosci. 2015 Feb;41(4):398-409. doi:10.1111/ejn.12799.

41. Finnema S.J., Nabulsi N.B., Eid T., Detyniecki K., Lin S.F., Chen M.K. et al. Imaging synaptic density in the living human brain // Sci Transl Med. 2016 Jul; 20;8(348). doi:10.1126/scitranslmed.aaf6667.

42. Kaminski R.M., Gillard M., Leclercq K., Hanon E., Lorent G., Dassesse D. et al. Proepileptic phenotype of SV2A-deficient mice is associated with reduced anticonvulsant efficacy of levetiracetam // Epilepsia. 2009; 50:1729–1740. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02089.x.

43. Dooley M., Plosker G.L. Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures // Drugs. 2000; 60: 871-893. PMID: 11085199.

44. Blais L., Sheehy O., StHilaire J.M., Bernier G., Godfroid P., LeLorier J.J. Economic evaluation of levetiracetam as an addon therapy in patients with refractory epilepsy // Pharmacoeconomics. 2005; 23: 493-503. PMID: 15896100.

45. Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials // Epilepsia. 2001; 42 (Supp.4.): 3135. PMID: 11564123.

46. Mancuso M., Galli R., Pizzanelli C., Filosto M., Siciliano G., Murri L. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome // J Neurol Sci. 2006; 243: 9799. doi:10.1016/j.jns.2005.11.021.

47. Gu J., Lynch B.A., Anderson D., Klitgaard H, Lu S, Elashoff M. et al. The antiepileptic drug levetiracetam selectively modifies kindlinginduced alterations in gene expression in the temporal lobe of rats // Eur J Neurosci. 2004; 19: 334-345. doi:10.1111/j.0953-816x.2003.03106.x

48. Löscher W., Hönack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy // J Pharmacol Exp Ther. 1998; 284 (2): 474—479. PMID: 9454787

49. Martin P., Guth C. Unusual devastating selfinjurious behaviour in a patient with a severe learning disability: treatment with citalopram // Psychiatr. Bull. 2005; 29. 108 – 110. doi:10.1192/pb.29.3.108.

50. Klitgaard H., Pitkanen A. Antiepileptogenesis, neuroprotection, and disease modification in the treatment of epilepsy: focus on levetiracetam // Epileptic Dis. 2003; 5 (1): S9—S16. doi:10.2147/NDT.S1655.

51. Margineanu D.C., Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs // Pharmacol Res. 2000; 42: 281—285. doi:10.1006/phrs.2000.0689.

52. Hoppen T., Sandrieser T., Rister M. Successful treatment of pharmacoresistent continuous spike wave activity during slow sleep with levetiracetam// Eur J Pediatr. 2003; 162: 5961. doi:10.1007/s00431-002-1100-z.

53. Carunchio I., Pieri M., Ciotti M.T., Albo F., Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam// Epilepsia. 2007; 48: 654–662. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00973.x.

54. Ozawa S., Kamiya H., Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system // Prog Neurobiol. 1998; 54: 581–618. doi:10.1016/s0301-0082(97)00085-3.

55. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Le-

vetiracetam, and Perampanel // Behav Neurol. 2018. doi:10.1155/2018/2064027.

56. Miyazaki I., Murakami S., Torigoe N., Kitamura Y., Asanuma M. Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian mice //J Neurochem. 2016 Jan; 136(1):194-204. doi:10.1111/jnc.13405.

57. Hill M.P., Bezard E., McGuire S.G., Crossman A.R., Brotchie J.M., Michel A. et al. Novel antiepileptic drug levetiracetam decreases dyskinesia elicited by L-dopa and ropinirole in the MPTP-lesioned marmoset // Mov Disord. 2003 Nov; 18(11):1301-5. doi:10.1002/mds.10542.

58. Crowder K.M., Gunther J.M., Jones T.A., Hale B.D., Zhang H.Z., Peterson M.R. et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 15268–15273. doi:10.1073/pnas.96.26.15268.

59. Iezzi M., Theander S., Janz R., Loze C., Wollheim C.B. SV2A and SV2C are not vesicular Ca2+ transporters but control glucose-evoked granule recruitment. // J. Cell Sci. 2005; 118, 5647–5660. doi:10.1242/jcs.02658.

60. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: Pregnancy and breast-feeding // Therapeutic Drug Monitoring. 2005; 27:718–721. doi:10.1097/01.ftd.0000179843.63515.8f.

61. Strolin Benedetti M., Whomsley R., Nicolas J.M., Young C., Baltes E. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in healthy volunteers // Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59:621–630. doi:10.1007/s00228-003-0655-6.

62. Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O., Edrich P., Trimble M.R. A systematic reviewof the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or anxiety disorder during clinical trials // Epilepsy Behav. 2003; 4(2):124–32. doi:10.1016/s1525-5050(03)00005-2.

63. Mula M., Trimble M.R., Yuen A., Liu R.S, Sander J.W. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy // Neurology. 2003; 61(5):704–6. doi.:10.1212/01.wnl.0000078031.32904.0d.

64. Craig I., Halton K. Genetics of human aggressive behavior // Hum Genet. 2009; 126:101-113. doi:10.1007/s00439-009-0695-9.

65. Gong P., Liu J., Li S. et al. Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability // Social Cognitive and Affective Neuroscience. 2014; 9(9):1341-1345. doi:10.1093/scan/nst122.

66. Stelzel C., Basten U., Montag C. et al. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density // J Neurosci. 2010; 30:14205-12. doi:10.1523/jneurosci.1062-10.2010.

67. Savitz J., Hodgkinson C.A., Martin-Soelch C. et al. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder // Int J Neuropsychopharmacol. 2013; 16(9):2095-2101. doi:10.1017/s146114571300045x.

68. Thakur G.A., Sengupta S.M., Grizenko N., Choudhry Z., Joober R.. Comprehensive Phenotype/Genotype Analyses of the Norepinephrine Transporter Gene (SLC6A2) in ADHD: Relation to Maternal Smoking during Pregnancy // PLoS ONE. 2012; 7(11): e49616. doi:10.1371/journal.pone.0049616.

69. Горина А.С., Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Михнович В.И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом. Бюллетень СО РАМН. 2010. № 30 (5). С. 19–24.

70. Wigner P., Czarny P., Synowiec E., Bijak M., Białek K., Talarowska M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders // J. Cell Mol. Med. 2018; 22: 1778–1791. doi:10.1111/jcmm.13459.

71. Craig, Wendy & Harel-Fisch, Yossi & Fogel-Grinvald, Haya & Dostaler. et al.. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries // International journal of public health. 2009; 54 (2). 216-224. doi:10.1007/s00038-009-5413-9.

72. Nielsen D. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism // Arch Gen Psychiatry. 1998; 55: 593-602. doi:10.1001/archpsyc.55.7.593.

73. Smith R.M., Papp A.C., Webb A., Ruble C.L., Munsie L.M., Nisenbaum L.K. et al. Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // Biol Psychiatry. 2013 Mar 15; 73(6):546-554. doi:10.1016/j.biopsych.2012.09.028.

74. Mendoza-Torreblanca J.G., Vanoye-Carlo A., Phillips-Farfan B.V. et al. Synaptic vesicle protein 2A: basic facts and role in synaptic function // Eur J Neurosci. 2013; 38:3529–39. doi:10.1111/ejn.12360.

75. Tokudome K., Okumura T., Shimizu S., Mashimo T., Takizawa A., Serikawa T.et al. .Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission // Sci Rep. 2016 Jun 6; 6:27420. doi:10.1038/srep27420.

76. Wang D., Zhou Q., Ren L., Lin Y., Gao L., Du J.et al. Levetiracetam-induced a new seizure type in a girl with a novel SV2A gene mutation // Clinical Neurology and Neurosurgery. 2019. doi:10.1016/j.clineuro.2019.03.020.

77. Serajee F.J., Huq A.M. Homozygous Mutation in Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Gene Results in Intractable Epilepsy, Involuntary Movements, Microcephaly, and Developmental and Growth Retardation // Pediatr Neurol. 2015 Jun; 52(6):642-651. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.011.

78. Yang T.W., Moon J., Kim T.J., Jun J.S., Lim J.A., Lee S.T. et al. HLA-A*11:01 is associated with levetiracetam-induced psychiatric adverse events // PLoS ONE. 2018; 13(7) doi:10.1371/journal.pone.0200812.

79. Yun J., Adam J., Yerly D., Pichler W.J. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA // Allergy. 2012; 67(11):1338±46. doi:10.1111/all.12008.

80. Hu F.Y., Wang W., Ren J.C., An D.M., Chen J.N., Zhou D. Levetiracetam-induced cutaneous adverse drug reactions were not associated with HLA genes in a small sample of Chinese patients with epilepsy // Epilepsy Res. 2016 Aug; 124:12-15. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.04.008.

8.5. Фармакогенетика топирамата

Топирамат (ТПР) относится к антиконвульсантам второго поколения, наряду с ламотриджином, леветирацетамом, окскарбазепином. По химической природе ТПР является сульфатзамещенным моносахаридом с некоторой активностью в отношении карбоангидразы [1]. Клиническое применение препарата началось в 1995 году, сначала как дополнительного ПЭП, а позже в качестве моно- и комбинированной терапии для лечения практически всех типов эпилептических приступов, эпилептических энцефалопатий: синдромов Веста, Леннокса-Гасто, Драве, Ретта [2, 3]. ТПР используется в лечении других неврологических заболеваний, таких как идиопатическая внутричерепная гипертензия, невропатическая боль, постгерпетическая невралгия, эссенциальный тремор, тики, синдром Туретта [4, 5, 6, 7].

ТПР обладает нормотимическим действием, что обусловлено его воздействием на ГАМКергическую и глутаматергическую системы, поэтому он используется также для лечения психических нарушений: биполярного аффективного расстройства, посттравматического стрессового расстройства. Однако в качестве монотерапии депрессии и мании ТПР используется крайне редко [8]. Кроме того, ТПР с 2004 года применяется для профилактики мигрени [9], имеет положительное влияние при лечении болезней зависимости, в т.ч. зависимости от алкоголя и никотина [10, 11]. У пациентов, принимающих ТПР, отмечается дозозависимое снижение массы тела. Так, в США препарат зарегистрирован для лечения ожирения и расстройств пищевого поведения [12]. Наиболее распространенными НР являются сонливость, усталость, когнитивные расстройства, нарушения зрения и нефролитиаз. При острой передозировки регистрируются головокружение, возбуждение, мидриаз, генерализованные эпилептические приступы и метаболический ацидоз [13].

Механизм действия

Механизмы, лежащие в основе противоэпилептической активности ТПР, до сих пор изучены недостаточно. ТПР – сульфамат-замещенное производное природной моносахаридной D-фруктозы, имеет структуру, отличную от других известных ПЭП, ассоциируется с широким спектром противоэпилептической активности в исследованиях in vitro и на животных. Противоэпилептическое влияние ТПР на нейроны реализуется через активацию ГАМКергической и блокаду глутаматергической систем, отвечающих соответственно за базовые процессы торможения и возбуждения в ЦНС. Активация ГАМКергической системы осуществляется путем положительной избирательной модуляции рецепторов ГАМК-А. ТПР активирует бензодиазепиновый и барбитуратный сайты ГАМК-А, открывая потенциал-зависимые каналы для тока ионов хлора и бикарбонатов [14]. Одновременно ТПР блокирует потенциал-зависимые каналы для тока ионов натрия и кальция, в результате чего инактивируются глутаматные рецепторы: каинатный и AMPA [15]. Также ТПР реализует свое действие через селективное влияние на карбоангидразу, блокируя CA II и CA IV. Данные ферменты имеют неспецифический антидиуретический эффект за счет деактивации карбоангидраз почек. В результате чего, снижается образование ликвора и внутричерепное давление [16].

Лекарственные формы

На Российском фармакологическом рынке ТПР представлен следующими торговыми наименованиями: Топирамат (25, 50 и 100 мг); Топирамат-алси (25, 50 и 100 мг); Топирамат канон (25, 50 и 100 мг); Тореал таблетки (25, 50 и 100 мг); Макситопир таблетки (25, 50 и 100 мг); Топсавер таблетки (25, 50 и 100 мг); Топалепсин (25, 50 и 100 мг); Топамакс капсулы (15, 25 и 50 мг) и таблетки (25 и 100 мг) мг (https://grls.rosminzdrav.ru).

Фармакокинетика

ТПР при пероральном приеме имеет высокую биодоступность – 81–95%. Максимальная концентрация ТПР 1,73–28,7 мкг/мл достигается через 2–4 часа после первоначального введения. Препарат имеет линейную фармакокинетику, и его концентрация в ПК нарастает прямо пропорционально дозе. Постоянные значения концентрации ТПР в ПК достигаются через 5–8 дней. Сопутствующий прием пищи вызывает изменения в скорости абсорбции, но в минимальных количествах. Препарат имеет низкую связь с белками ПК – 15–41% [17].

ТПР элиминируется из организма почками, причем более 80% дозы препарата обнаруживается без изменений в моче. Оставшиеся 20–30% препарата подвергаются печеночному метаболизму через глюкуронидирование, гидроксилирование и гидролиз. Доля метаболизируемой дозы ТПР увеличивается до 50–70% у пациентов, получающих фермент-индуцирующие ПЭП (например, карбамазепин и фенитоин). Показатель клиренса ТПР у детей выше, чем у взрослых, а у пациентов, получающих фермент-индуцирую-

щие ПЭП, выше чем у пациентов, не получающих такие ПЭП [18].

Период полувыведения составляет 19–23 часа, при комбинированной терапии с фермент-индуцирующими ПЭП скорость полувыведения сокращается до 12–15 часов [19]. ТПР является мягким ингибитором изофермента 2C19 цитохрома P450 (CYP2C19) и мягким индуктором изофермента 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4). ТПР не влияет на фармакокинетику сопутствующих ПЭП, но фармакокинетика ТПР зависит от совместно принимаемых фермент-индуцирующих ПЭП. Фермент-индуцирующие ПЭП, такие как карбамазепин или фенитоин, увеличивают клиренс и снижают концентрацию ТПР в ПК [20, 21]. В настоящее время единственное взаимодействие, наблюдаемое в результате индукции ТПР, – это взаимодействие с этинилэстрадиолом. ТПР в высоких дозах (> 200 мг/сут) увеличивает оральный клиренс этинилэстрадиола в оральных контрацептивах. Из-за этой зависимости от дозы возможные взаимодействия между ТПР и оральными контрацептивами должны оцениваться в соответствии с используемой дозировкой ТПР. Также в суточной дозе 200 мг/сут и более ТПР обладает фармакокинетическим взаимодействием с литием, пропранололом и метаболитом амитриптилина [20].

Фармакогенетика

НР чаще регистрируются на ранних этапах лечения, в период титрования суточной дозы, и самостоятельно проходят у большинства пациентов при более медленном наращивании ТПР до терапевтически эффективной дозы [22]. Однако из-за вариабельного ответа пациентов на терапию ТПР встал вопрос о поиске генов-кандидатов для персонализированного подхода к ведению данной группы пациентов [23, 24, 25]. В настоящее время выделяют следующие основные направления поиска фармакогенетических маркеров:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ТПР: ген карбоангидраза 12 (CA12);

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ТПР

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
SCN2A	Альфа-2 субъединица вольтаж-зависимого натриевого канала	rs2304016	Носительство генотипов AA и AG ассоциировано с высоким риском развития лекарственной устойчивости по сравнению с носительством генотипа GG	27
GRIK1	Субъединица 4 каинатного рецептора (ГАМКергического)	rs2832407	У пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих генотип AA и AC, регистрируется более высокая концентрация ТПР и худший ответ на лечение, по сравнению с носителями генотипа CC	28
CA12	Карбоангидраза 12	rs4984241	У пациентов-носителей генотипов AA и AG снижен уровень бикарбоната в ПК по сравнению с носителями генотипа GG	28
		rs2306719	У носителей генотипа CT снижен уровень бикарбоната в ПК по сравнению с носителями генотипа TT	
INSR	Инсулиновый рецептор	rs2396185	Носители генотипа AA имеют меньший ответ на терапию ТПР по сравнению с носителями генотипов AC или CC	29
GABRA1	Альфа-1 субъединица ГАМК-рецептора	rs6883877	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии	30
		rs6892782	Нет ассоциации с эффективностью терапии	
		rs10068980	Нет ассоциации с эффективностью терапии	
GABRA3	Альфа-3 субъединица ГАМК-рецептора	rs4828696	Носительство генотипа CC ассоциирован с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотип TT	30
		rs1112122	Носительство генотипа GG ассоциирован с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотип TT	
GABRA1, GABRA2, GABRA3	Альфа-1, 2 и 3 субъединицы ГАМК рецептора	rs6883877 rs511310 rs4828696	Эффективность терапии эпилепсии связана с носительством комбинации данных генотипов	30

2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ТПР (табл. 1): гены альфа-2 субъединица вольтаж-зависимого натриевого канала (SCN2A), субъединица 4 каинатного рецептора (GRIK1), карбоангидразы (CA12), инсулинового рецептора (INSR), альфа-1 субъединицы ГАМК-рецептора (GABRA1), альфа 1, 2, 3 субъединиц ГАМК-рецептора (GABRA1, GABRA2, GABRA3).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ТПР

Ген CA12 Известно, что ингибиторы карбоангидразы, ТПР и зонисамид могут вызывать метаболический ацидоз у некоторых пациентов. Гены, кодирующие основные изоферменты карбоксиангидразы почек (II, IV и XII) рассматриваются как фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ТПР. Установлено, что уровни бикарбоната в ПК были связаны с носительством ОНВ гена карбоксиангидразы XII типа rs2306719 и rs4984241 [26].

2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии ТПР

Ген GRIK1 Носительство ОНВ (rs2832407) в интроне 9 гена GRIK1, влияющего на глутаматергическую нейротрансмиссию, ассоциировано с выраженностью НР, вызванных ТПР, и с уровнем ТПР в ПК [28]. ТПР в дозе 200 мг/день сокращает количество дней тяжелого пьянства и увеличивает период ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью. Терапия ТПР снижала употребление алкоголя только у гомозиготных носителей аллели C rs2832407*C ОНВ (rs2832407) гена GRIK1, кодирующего субъединицу GluK1 каинатного рецептора [31].

Гены INSR и HNF1A Клинический ответ на ТПР может сильно варьировать у пациентов с ожирением. Изучено носительство ОНВ 480 генов-кандидатов у пациентов с ожирением. Варианты, предиктивные для индуцированной ТПР потери веса, были идентифицированы и дополнительно протестированы в независимой репликативной когорте пациентов с ожирением и диабетом второго типа. Был идентифицирован гаплотип гена INSR, носительство которого может способствовать дифференциальной потере веса, вызванной ТПР. У носителей и неносителей гаплотипа гена INSR зарегистрировано снижение массы тела на 9,1% и 7,0% соответственно. Идентифицирован ОНВ гена HNF1A, носительство которого может быть связано с изменением массы тела при приеме ТПР. Наиболее значимо связан с ответом на ТПР для лечения ожирения экзонный ОНВ (rs55834942) гена HNF1A [29].

Гены GABRA Как было описано ранее, через активацию ГАМКергической системы ТПР оказывает свое влияние на тормозные процессы в ЦНС. Носительство генотипа TT rs511310 (GABRA2) и генотипа GG rs6883877 (GABRA1) ассоциировано с лучшим ответом на терапию ТПР [30]. У пациентов с генотипом AA гена INSR, кодирующего инсулиновый рецептор, регистрируется низкая эффективность терапии ТПР по сравнению с гетерозиготными носителями генотипа AC или CC [29].

Гены SCN1A, SCN2A и SCN3A Исследование ассоциации эффективности ПЭП с носительством полиморфных вариантов генов, кодирующих вольтаж-зависимые натриевые каналы, и экспрессией нейрональной мРНК выявило связь ОНВ SCN2A IVS7-32 A>G с ответом на противоэпилептическую терапию [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Walker M.C., Sander J.W. Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy // Seizure. 1996 Sep; 5(3):199-203. doi:10.1016/s1059-1311(96)80036-7.
2. Mikaeloff Y., de Saint-Martin A., Mancini J., Peudenier S., Pedespan J.M., Vallée L. et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes // Epilepsy Res. 2003; 53(3). 225-232. doi:10.1016/s0920-1211(03)00028-7.
3. Grosso S., Franzoni E., Iannetti P. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: longterm follow-up study // J Child Neurol. 2005; 20(11). 893-897. doi:10.1016/s0022-510x(05)80552-0.
4. Celebisoy N., Gokcay F., Sirin H., Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study // Acta Neurol Scand. 2007; 116(5):322–327. doi:10.3410/f.1109283.565297.
5. Bendaly E.A., Jordan C.A., Staehler S.S., Rushing D.A. Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer // Support Cancer Ther. 2007; 4(4):241–246. doi:10.3816/sct.2007.n.021.
6. Zalialova Z.A., Latypova G.R. Topiramate in the treatment of essential tremor // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2008;108(11):39–42. Russian. PMID 19008799.
7. Lyon G.J., Shprecher D., Coffey B., Kurlan R. Tourette's Disorder // CurrTreat Options Neurol. 2010; 12(4):274–286. doi:10.1007/s11940-010-0073-x.
8. Hussain M.Z., Chaudry Z.A., Hussain S. Topiramate in treatment refractory bipolar depression // Bipolar Disord. 2001; 3 (1). doi:10.1016/s0924-977x(01)80161-9.
9. Le K., Yu D., Wang J., Ali A.I., Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials // J Headache Pain. 2017 Dec; 18(1):69. doi:10.1186/s10194-017-0776-4.

10. Goh E.T., Morgan M.Y. Review article: pharmacotherapy for alcohol dependence - the why, the what and the wherefore// Aliment Pharmacol Ther. 2017 Apr; 45(7):865-882. doi:10.1111/apt.13965.

11. Rudenko A., Krupitsky E., Rudenko A., Zvartau E., Slavina T., Grinenko A. The pilot study of topiramate for alcohol with drawal syndrome // Alcohol and Alcoholism. 2003; 38(5): 508-509.

12. Brownley K.A., Berkman N.D., Peat C.M., Lohr K.N., Cullen K.E., Bann C.M., Bulik C.M. Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // Ann Intern Med. 2016 Sep 20;165(6):409-420. doi: 10.7326/M15-2455

13. Abtahi M.A., Abtahi S.H., Fazel F., Roomizadeh P., Etemadifar M., Jenab K. et al. Topiramate and the vision: a systematic review // Clin Ophthalmol. 2012; 6:117–131. doi:10.2147/OPTH.S27695.

14. Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABA-ergic inhibition // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998; 38: 321-350. doi:10.1146/annurev.pharmtox.38.1.321.

15. Chen Y.C., Kung S.S., Chen B.Y., Hung C.C., Chen C.C., Wang T.Y. et al. Identifications, classification, and evolution of the vertebrate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor subunit genes // J. Mol. Evol. 2001; 53(6): 690-702. doi:10.1007/s002390010256.

16. Dodgson S.J., Shank R.P., Maryanoff B.E. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes // Epilepsia. 2000; 41(1):5-9. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb02169.x.

17. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of preclinical aspects of topiromate: pharmacology, pharmacokinetics, and mecanisn of action // Epilepsia. 2000; 41(1): 3-9. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb02163.x.

18. Ormrod D., McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy // Paediatr Drugs. 2001; 3(4):293-319. doi:10.2165/00128072-200103040-00006.

19. BenMenachem E. Clinical efficacy of topiramate as addon therapy in refractory partial epilepsy: the European experience // Epilepsia. 1997; 38 (1): 28-30. doi:10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11571.

20. Bialer M., Doose D.R., Murthy B., Curtin C., Wang S.S., Twyman R.E. et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate // Clin Pharmacokinet. 2004; 43(12):763-780. doi:10.2165/00003088-200443120-00001.

21. Britzi M., Perucca E., Soback S., Levy R., Fattore C., Crema F. et al. Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine // Epilepsia. 2005; 46: 378–384. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.55204.x.

22. Albsoul-Younes A.M., Salem H.A., Ajlouni S.F., Al-Safi S.A. Topiramate slow dose titration: improved efficacy and tolerability // Pediat Neurol. 2004; 31 (5): 349-352. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.04.012.

23. Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group // Epilepsia. 2000;41 (1):72-76. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb02176.x.

24. Faught E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience // Epilepsia. 1997; 38(1):24-27. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb04513.x.

25. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy // Drugs. 2007; 67(15):2231-2256. doi:10.2165/00003495-200767150-00008.

26. Mirza N.S., Alfirevic A., Jorgensen A., Marson A.G., Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors // Pharmacogenet Genomics. 2011 May; 21(5):297-302. doi:10.1097/fpc.0b013e3283441b95.

27. Kwan P., Poon W.S., Ng H.K., Kang D.E., Wong V., Ng P.W. et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression // Pharmacogenet Genomics. 2008 Nov; 18(11):989-998. doi:10.1097/fpc.0b013e3283117d67.

28. Ray L.A., Miranda R.Jr., MacKillop J., McGeary J., Tidey J.W., Rohsenow D.J. et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers // Exp Clin Psychopharmacol. 2009 Apr; 17(2):122-129. doi:10.1037/a0015700.

29. Li Q.S., Lenhard J.M., Zhan Y., Konvicka K., Athanasiou M.C., Strauss R.S. et al. A candidate-gene association study of topiramate-induced weight loss in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus // Pharmacogenet Genomics. 2016 Feb; 26(2):53-65. doi:10.1097/fpc.0000000000000185.

30. Hung C.C., Chen P.L., Huang W.M., Tai J.J., Hsieh T.J. et al. Gene-wide tagging study of the effects of common genetic polymorphisms in the α subunits of the GABA(A) receptor on epilepsy treatment response // Pharmacogenomics. 2013 Nov; 14(15):1849-1856. doi:10.2217/pgs.13.158.

31. Kranzler H.R., Armeli S., Feinn R., Tennen H., Gelernter J., Covault J. GRIK1 genotype moderates topiramate's effects on daily drinking level, expectations of alcohol's positive effects and desire to drink // Int J Neuropsychopharmacol. 2014; Oct; 17(10):1549-1556. doi:10.1017/s1461145714000510.

8.6. Фармакогенетика препаратов лития

Препараты лития – ЛС из группы нормотимиков (стабилизаторов настроения). Фармакологической активностью обладает катион лития, применяется в виде солей, чаще всего в виде карбоната или цитрата. Препараты лития показали свою эффективность при лечении аффективных расстройств, прежде всего маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного аффективного расстройства [*1*], а также нашли широкое применение при лечении тяжелых и резистентных депрессий [2]. Впервые терапевтическое действие лития при маниях было показано австралийским медиком Джоном Кейдом в 1949 году, который случайно обнаружил успокаивающее воздействие карбоната лития на морских свинок и позже подтвердил данный эффект на 10 пациентах с манией [3]. Однако в начале 1950-х годов появились сообщения об отравлении литием нескольких пациентов, принимавших большие дозы литиевой соли, что привело к смертельным исходам. Поэтому FDA запретило использование солей лития в США вплоть до 1970 года, когда препарат был вновь разрешен для лечения острых маниакальных состояний [4]. Однако в других странах разрешение на использование солей лития зарегистрировано раньше: в 1961 году во Франции, в 1967 году в Германии и в 1970 году в Италии [5]. К НР при приеме лития: гипотиреоз, тошнота, диарея и увеличение веса. Однако именно повреждение почек, связанное с длительным использованием и высокими концентрациями лития в ПК, является наиболее хорошо задокументированным и охарактеризованным [6, 7]. Это проявляется в виде (у ~ 50% пациентов) увеличения жажды в результате полиурии и реже в виде прогрессирования нефрогенного диабета [8]. Оба состояния указывают на неспособность концентрировать мочу в собирающем канале нефрона. Эпителиальные клетки собирательного протока позволяют литию проникать через чувствительные к амилориду натриевые каналы ENaC. Генетические особенные пациента влияют на изменение скорости клубочковой фильтрации при терапии литием [9].

Токсичность препарата определяется свойствами анионного компонента лития, а не только ионов лития. Правильный подбор соли лития позволяет уменьшить НР препарата. Как правило, психические расстройства предполагают длительную лекарственную терапию, поэтому снижение НР становится одной из важнейших задач психофармакотерапии [10]. Ответ на терапию препаратами лития во многом определяется генетическими факторами. Большое количество исследований выявили несколько фармакогенетических маркеров, связанных с литиевой реакцией, включая варианты генов, участвующих в метаболизме инозита, нейротрансмиссии и модуляции транскрипции [11].

Механизм действия

Специфический механизм действия лития в настоящее время недостаточно изучен [12]. При приеме внутрь литий широко распределяется в ЦНС и взаимодействует с рядом нейротрансмиттеров и рецепторов, уменьшая высвобождение норэпинефрина, увеличивая синтез серотонина и повышая чувствительность некоторых областей мозга к дофамину [13]. Литий выступает в качестве антагониста ионов натрия в нейронах, тем самым ослабляя проведение нервного импульса [14]. Литий селективно ингибирует гликоген-синтазинкиназой-3 (GSK-3β) путем конкуренции с ионами магния, что приводит к активации mTOR. Это приводит к увеличению нейропротекторных механизмов за счет облегчения пути передачи сигналов Akt [15]. В нескольких исследованиях было показано, что pAp-фосфатаза (3'-5' фосфоаденозинфосфата) может быть одной из терапевтических мишеней лития. Ингибирование pAp-фосфатазы литием приводит к повышению уровня pAp, который, как было показано, ингибирует NAD-АДФ-рибозилтрансферазу 1 (PARP-1) [16, 17, 18].

Другой механизм, предложенный в 2007 году, заключается в том, что литий может взаимодействовать с сигнальным путем оксида азота (NO) в ЦНС, который играет решающую роль в нейропластичности. Система NO может быть вовлечена в реализацию антидепрессивного эффекта лития [19]. Блокада NMDA-рецепторов усиливает антидепрессантоподобные эффекты лития в тесте принудительного плавания на мышах [20], указывая на возможное участие передачи сигналов NMDA / NO в терапевтическом действии лития. Литий обладает нейропротекторными свойствами, предотвращая апоптоз и увеличивая продолжительность жизни клеток [21]. Литий модулирует такие нейротрансмиттерные системы, как глутамата, дофамина, ГАМК, ацетилхолина и глицина [22]. Литий действует на пресинаптическую мембрану и ингибирует глутаматергические возбуждающие постсинаптические токи [23], уменьшает фосфорилирование NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране [24]. Установлено, что литий предотвращает чрезмерное высвобождение дофамина [25]. Литий в микромолярных ко-

личествах (от 0,4 до 0,8 ммоль) рассматривается как антагонист кальция при активации триптофан-гидроксилазы [26].

Лекарственные формы

Литий представляет собой неорганический одновалентный катион, который назначают перорально в виде таблеток (обычного и пролонгированного действия) и капсул (пролонгированного действия), в виде раствора для внутримышечных инъекций (лития оксибат). Биодоступность, оцениваемая как общее количество лития, выделяемого с мочой, составляет 90,2 для препарата с контролируемым высвобождением и 94,5 для таблетки с немедленным высвобождением [27]. На российском рынке препараты лития представлены в виде карбоната лития, оксибата лития, никотината лития. Препараты карбоната лития выпускают с торговыми наименованиями: «Седалит», «Микалит», «Комтемнол», «Квилонум», «Литосан СР». Применяются при биполярном расстройстве, шизофрении, мигрени [28, 29].

Форма выпуска препарата «Седалит» – таблетки по 0,3 г, покрытые оболочкой. ЛС «Комтемнол», «Квилонум», «Микалит», «Литосан СР» – капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, таблетки пролонгированного действия. При приеме таблеток пролонгированного действия концентрация лития в ПК постепенно нарастает, достигает максимума через 6-7 часов и практически не меняется в течение последующих суток [30]. К особенностям ЛС пролонгированного действия относятся менее резкие колебания уровня содержания препарата в ПК при более длительных интервалах между приемами препарата (24 часа) и, следовательно, более удобные условия приема лекарства по сравнению с солями лития кратковременного действия [31]. Оксибат лития хорошо растворим, что позволяет использовать его в качестве инъекций, необходимых для быстрого купирования маниакальных состояний [32]. Выпускается в двух формах: таблетки по 0,5 г и 20% раствор в ампулах по 2 мл (0,4 г в ампуле). Назначают лития оксибутират внутрь (после еды) или внутримышечно. Разовая доза – начиная с 0,5–1 г, суточная до 3 г (в 2–3 приема). При выраженном психомоторном возбуждении пациента его вводят внутримышечно. Никотинат лития, торговое наименование «Литонит», выпускают в форме 10% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл [33].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Литий не связывается с белками ПК и не метаболизируется [34]. Литий полностью абсорбируется из ЖКТ через 8 часов, а пик абсорбции наблюдается через 3-4 часа [35]. Период полураспада лития в ГМ составляет 24 часа, в ПК – 8 часов [36]. Для поддержания постоянного уровня лития в ПК рекомендуется суточную дозу делить на приемы [37]. Терапевтический уровень лития в ПК рекомендован на уровне 0,5–1,2 ммоль/л. Литий имеет относительно узкий терапевтический индекс, соответственно литиевая интоксикация может возникнуть, если уровни превышают 1,2 ммоль/л. В начале лечения рекомендованы более низкие терапевтические уровни в ПК, такие как 0,6–0,8 ммоль/л, которые могут быть увеличены до 0,8–1,0 ммоль/л при возникновении рецидива [38]. Литий выводится почками (95%), с калом (менее 1%), с потом (4-5%), а также может экскретироваться с грудным молоком. Фильтрация ионов лития осуществляется в клубочках почек, реабсорбция происходит в основном в проксимальных канальцах одновременно с реабсорбцией воды и натрия [35]. Стабильная концентрация в ПК достигается через 4 дня. Соли лития медленно проникают через ГЭБ [39].

Фармакогенетика

На основании комплексной оценки фармакогенетического профиля пациента, принимающего препараты лития, возможно оценить риск развития эффективность, комплаентность и безопасность терапии. На данный момент можно условно выделить следующие приоритетные направления исследования:

1. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии препаратами лития (табл. 1): гены амилоид-чувствительного катионного канала1 (ACCN1), CLOCK-белка (CLOCK)

2. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии препаратами лития (табл. 2): гены X-box-связывающего белка1 (XBP1), GTPasw-кодирующего белка (BCR), некодирующих PKH-lncRNAs (AL157359.4; AL157359.3), глутаматдекарбоксилаза-подобного белка-1 (GADL1), CSMD2-белка (CSMD2), ядерных рецепторов Rev-erbA (NR1D1), белка SEC1 и белка, содержащего повторы спектрина 1 (SESTD1), транспортера серотонина (SERTPR), гликоген-синтазкиназы 3-бета (GSK3-b), кальциевых каналов (CACNG2), дофаминового рецептора D1 (DRD1), триптофангидроксилазы (TPH1), рецептора нейротрофического фактора (NTRK2)

1. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии препаратами лития

Повреждение почек, связанное с длительным приемом лития, является наиболее изученным НР. Показано, что носительство генотипа CC по ОНВ rs378448 гена ACCN1 ассоциировано с высоким риском повреждения почек у пациентов,

Таблица 2
Фармакогенетические аспекты эффективности терапии препаратами лития

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
XBP1	X-box-связывающий белок 1	-116C/G	Носительство аллели С ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с гомозиготным носительством аллели G	43
BCR	GTPase-активирующий белок	rs140504 (A2387G)	Гомозиготное носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели A	44
AL157359.4 AL157359.3	Некодирующие РНК (lncRNAs)	rs79663003 (T/C) rs78015114 (T/C) rs74795342 (G/A) rs75222709 (T/G)	Гетерозиготное носительство аллелей ассоциировано с низкой эффективностью терапии и высокой частотой рецидивов	45
GADL1	Глутаматдекарбоксилаза-подобный белок 1	rs17026688	Носительство аллели Т ассоциировано с высокой эффективностью терапии	46
CSMD2	CSMD2-белок	rs9662615 rs771148	Ассоциация с ответом на терапию литием	47
NR1D1	Rev-erb alpha	rs2314339	Носительство аллели Т ассоциировано с низкой эффективностью профилактической терапии	48
SESTD1	SEC14 domain and spectrin repeat-containing protein 1	rs116323614	Ассоциация с высокой эффективностью терапии	49
SERTPR	SERTPR-белок переносчик серотонина	rs25531	Носительство генотипа I/I ассоциировано с низкой эффективностью терапии	50
GSK3-b	Гликогенсинтазкиназа 3-бета (GSK3-бета)	rs334558	Носительство минорной аллели ассоциировано с высокой эффективностью терапии	51
CACNG2	CACNG2-белок	rs2284017, rs5750285	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	41
DRD1	DRD1 (дофаминовый рецептор D1)-белок	rs4532 (-48A/G)	Носительство аллели G ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
TPH1	Триптофангидроксилаза	rs1800532 (A218C), rs1799913 (A779C)	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии	
NTRK2	NTRK2-белок	rs1387923	Носительство генотипа TT ассоциировано с низкой эффективностью	

принимающих литий. ОНВ в первом экзоне этого гена был связан с выраженностью терапевтического ответа [40]. Среди НР лития часто отмечаются нарушения сна. Было показано, что у носителей генотипа CC rs1801260 (3111T/C) гена CLOCK большая вероятность возникновения нарушений сна при приеме лития [41] (табл. 1).

2. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии препаратами лития

Для пациентов, принимающих литий, необходим тщательный подбор дозы и постоянный мониторинг концентрации лития в ПК. Только 30% пациентов демонстрируют хороший ответ на терапию, а остальные демонстрируют частичный ответ или не отвечают на терапию, что обусловлено, в том числе, генетическими факторами [41, 42]. Основные исследования фармакогенетических маркеров эффективности терапии лития представлены в табл. 2.

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры безопасности терапии препаратами лития

Ген	Продукт	Вариант	Влияние	Источник
ACCN1	ACCN1-белок	rs378448	Носительство генотипа CC ассоциировано с высоким риском развития нефрогенного диабета	40
CLOCK	CLOCK-белок	rs1801260 (3111T/C)	Носительство генотипа CC ассоциировано с высоким риском развития нарушения сна	41

Ген XBP1 Показано, что носительство OHB (-116C/G) гена X-box-связывающего белка 1 (XBP1) ассоциировано с риском развития биполярного аффективного расстройства [52] и с эффективностью терапии литием. Установлено, что лечение литием более эффективно у пациентов-носителей аллели C OHB -116C/G гена XBP1, чем у пациентов, гомозиготных по аллели G в японской популяции [43].

Ген XBP1 Показано, что носительство OHB (-116C/G) гена X-box-связывающего белка 1 (XBP1) ассоциировано с риском развития биполярного аффективного расстройства [52] и с эффективностью терапии литием. Установлено, что лечение литием более эффективно у пациентов-носителей аллели C OHB -116C/G гена XBP1, чем у пациентов, гомозиготных по аллели G в японской популяции [43].

Ген BCR Еще один белок, представляющий интерес при исследовании механизма действия лития, – BCR, который экспрессируется в слое пирамидальных клеток гиппокампа и зубчатой извилине. OHB A2387G гена BCR приводит к аминокислотной замене аспарагина на серин в кодоне 796. Для японской популяции было установлено, что терапия литием может быть менее эффективной у пациентов, гомозиготных по аллели G OHB rs140504 (A2387G) гена BCR, чем у пациентов-носителей аллели A [44].

LncRNAs (AL157359.3 и AL157359.4) рассматриваются как важные регуляторы экспрессии генов, особенно в ЦНС. Показано, что гетерозиготные носители аллелей OHB rs79663003 (T/C), rs78015114 (T/C), rs74795342 (G/A), rs75222709 (T/G) гена AL157359 демонстрирует худший ответ на терапию литием и более высокую частоту рецидивов, чем носители альтернативных аллелей в европейской и азиатской популяции [45].

Ген GADL1 связан с ответом на литиевую терапию. Носители аллели T rs17026688 показали лучший ответ на литий, чем носители альтернативной аллели [46].

Ген NR1D1 Белок Rev-erb-alpha, также известный как NR1D1, является репрессором транскрипции и показан как один из ключевых компонентов циркадного механизма млекопитающих; недавно также сообщалось, что он участвует в биологическом действии лития. Установлено, что носители аллели T rs2314339 имели значительно худший ответ на профилактику литием, чем носители CC [48].

Ген *SESTD1 кодирует белок, участвующий в регуляции фосфолипидов*. Инозитолфосфолипиды являются одними из наиболее изученных молекулярных мишеней лития. Было показано, что *OHB* rs116323614, расположенный в интроне гена SESTD1, ассоциирован с литий-чувствительным подтипом биполярного расстройства [49]. Установлена связь между функциональным изменением в верхней регуляторной области гена серотонинового транспортера (SERTPR) и эффективностью профилактической терапии литием. Показано, что носители генотипа l/l OHB rs25531 гена SERTPR демонстрируют худший ответ на терапию литием в отличие от носителей генотипов l/s и s/s [50].

Гены GSK3-β, CACNG2, DRD1 и TPH1 В качестве еще одной мишени действия лития рассматривают гликогенсинтазкиназа (3-бета GSK3-β). OHB rs334558, располагающийся в области промотора (nt -171 до +29) гена, кодирующего гликогенсинтазкиназу 3-бета (GSK3-β), связан с разным возрастом дебюта биполярного аффективного расстройства. GSK3-β кодирует фермент, который является мишенью для действия лития и, возможно, вальпроевой кислоты. Гомозиготы по мажорному варианту OHB

rs334558 гена GSK3-β не изменили свой показатель рецидива, в то время как у носителей минорной аллели этот показатель улучшился [51]. У носителей генотипа CC OHB rs2284017 и rs5750285 гена CACNG2 зарегистрирован лучший ответ на терапию литием, чем у носителей альтернативных генотипов. Носительство аллели G OHB rs4532 (-48A/G) гена DRD1 ассоциировано с низкой эффективностью терапии литием. У носителей генотипа AA OHB rs1800532 (A218C) и rs1799913 (A779C) гена TPH1 показан худший ответ на терапию литием, чем у других генотипов. У носителей генотипа TT OHB rs25531 гена SERTPR зарегистрирован худший ответ на терапию литием, чем у носителей других генотипов [41].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Geddes J.R., Burgess S., Hawton K., Jamison K., Goodwin G.M. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am J Psychiatry. 2004 Feb; 161(2): 217-22. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.2.217.*
2. Bauer M., Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies // J Clin Psychopharmacol. 1999 Oct;19(5):427-34. Erratum in: J Clin Psychopharmacol. 2000 Apr; 20(2): 287. DOI: 10.1097/00004714-199910000-00006.
3. Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949 // Bull World Health Organ. 2000;78(4):518-20. DOI: 10.1046/j.1440-1614.1999.06241.x.
4. Shorter E. The history of lithium therapy // Bipolar Disord. 2009 Jun; 11 Suppl 2:4-9. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x.
5. *FDA Office of Planning and Evaluation* (1960-1981). «Historical Look at Drug Introductions on a Five-Country Market: A Comparison of the United States and Four European Countries».
6. Zyoud SH, Waring WS, Sweileh WM, Al-Jabi SW. Global Research Trends in Lithium Toxicity from 1913 to 2015: A Bibliometric Analysis // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2017 Jul; 121(1):67-73. DOI: 10.1111/bcpt.12755.
7. Boton R., Gaviria M., Batlle D.C. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy // Am J Kidney Dis. 1987 Nov; 10(5): 329-45. DOI: 10.1016/s0272-6386(87)80098-7.
8. *Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies // Int J Bipolar Disord. 2016 Dec; 4(1): 27. DOI: 10.1186/s40345-016-0068-y.*
9. Tsermpini E.E., Zhang Y., Niola P., Chillotti C., Ardau R., Bocchetta A. et al. Pharmacogenetics of lithium effects on glomerular function in bipolar disorder patients under chronic lithium treatment: a pilot study // Neurosci Lett. 2017 Jan 18; 638:1-4. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.001;
10. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E. et al. Antioxidant and immunotropic properties of some lithium salts // Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2016 Jan; 6(1): 86-89. DOI: 10.7324/JAPS.2016.600115.
11. Severino G., Squassina A., Costa M., Pisanu C., Calza S., Alda M. et al. Pharmacogenomics of bipolar disorder // Pharmacogenomics. 2013 Apr; 14(6): 655-74. DOI: 10.2217/pgs.13.51.
12. *«Lithium Salts». The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 2015-12-08*. Retrieved Dec 1, 2015.
13. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Professional. 2010.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: Новая волна, 2005.
15. Bellivier F., Malhi, Gin S., Masson M. editors. The Science and Practice of Lithium Therapy. Switzerland: Springer International Publishing. 2017. DOI: 1007/978-3-319-45923-3_1.
16. Gould T.D., Picchini A.M., Einat H., Manji H.K. Targeting glycogen synthase kinase-3 in the CNS: implications for the development of new treatments for mood disorders // Curr Drug Targets. 2006 Nov; 7(11): 1399-409. DOI: 10.2174/1389450110607011399.
17. Böer U., Cierny I., Krause D., Heinrich A., Lin H., Mayr G. et al. Chronic lithium salt treatment reduces CRE/CREB-directed gene transcription and reverses its upregulation by chronic psychosocial stress in transgenic reporter gene mice // Neuropsychopharmacology. 2008 Sep; 33(10): 2407-15. DOI: 10.1038/sj.npp.1301640.
18. Jope R.S. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes // Trends Pharmacol Sci. 2003 Sep; 24(9): 441-3. DOI: 10.1016/S0165-6147(03)00206-2.
19. Ghasemi M., Sadeghipour H., Mosleh A., Sadeghipour H.R., Mani A.R., Dehpour A.R. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test // Eur Neuropsychopharmacol. 2008 May; 18(5): 323-32. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.011.
20. Ghasemi M., Raza M., Dehpour A.R. NMDA receptor antagonists augment antidepressant-like effects of lithium in the mouse forced swimming test // J Psychopharmacol. 2010 Apr; 24(4): 585-94. DOI: 10.1177/0269881109104845.
21. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Coulston C.M., Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding // CNS Drugs. 2013 Feb; 27(2): 135-53. DOI: 10.1007/s40263-013-0039-0.
22. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding // CNS Drugs. 2016 Oct; 30(10): 931-49. DOI: 10.1007/s40263-016-0380-1.
23. Wakita M., Nagami H., Takase Y., Nakanishi R., Kotani N., Akaike N. Modifications of excitatory and inhibitory transmission in rat hippocampal pyramidal neurons by acute lithium treatment // Brain Res Bull. 2015 Aug; 117: 39-44. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.07.009.
24. Mavrikaki M., Schintu N., Kastellakis A., Nomikos G.G., Svenningsson P., Panagis G. Effects of lithium and aripiprazole on brain stimulation reward and neuroplasticity markers in the limbic forebrain // Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Apr; 24(4):630-8. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.014.
25. Ago Y., Tanaka T., Kita Y., Tokumoto H., Takuma K., Matsuda T. Lithium attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release // Neuropharm-

macology. 2012 Mar; 62(4): 1634-9. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.004.

26. Knapp S., Mandell A.J. Conformational influences on brain tryptophan hydroxylase by submicromolar calcium: opposite effects of equimolar lithium // J Neural Transm. 1979; 45(1): 1-15. DOI: 10.1007/bf01243877.

27. Arancibia A., Corvalan F., Mella F., Concha L. Absorption and disposition kinetics of lithium carbonate following administration of conventional and controlled release formulations // Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986 May; 24(5): 240-5. PubMed PMID: 3089949.

28. John R., Geddes M.D. Bipolar Disorder // American Family Physician. 2004 Apr 1; 69(7): 1715-1717. DOI: 10.1186/ISRCTN55261332.

29. Müller-Oerlinghausen B., Felber W., Berghöfer A., Lauterbach E., Ahrens B. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients // Arch Suicide Res. 2005; 9(3): 307-19. DOI: 10.1080/13811110590929550.

30. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: автореф. дис. на соиск. учен. степ. к. м .н. Спец. 14.00.18, 2001.

31. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Узбеков М.Г. Сравнительное клинико-фармакокинетическое исследование применения эквивалентных суточных доз карбоната лития и контемнола // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 1997. № 5. С. 30–33.

32. Любимова В.И., Толмачева Н.С., Островская Р., Митрофанов В.С. Экспериментальное исследование нейротропной активности оксибутирата лития // Фармакологическая Токсикология. 1980 май-июнь. № 43 (3). С. 273–6.

33. Максимович Я.Б. Эффективность никотината лития в лечении экспериментального алкоголизма // Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 01 августа 1983. № 96 (8). С. 35–37.

34. Grof P., MacCrimmon D., Saxena B., Daigle L., Prio M. Bioavailabiltity and side effects of different lithium carbonate products // Neuropsychobiology. 1976; 2(5-6): 313-23. DOI: 10.1159/000117562.

35. Dodds G. Lithium therapy // Scott Med J. 2000 Dec; 45(6): 171-3. DOI: 10.1177/003693300004500604.

36. Plenge P., Stensgaard A., Jensen H.V., Thomsen C., Mellerup E.T., Henriksen O. 24-hour lithium concentration in human brain studied by Li-7 magnetic resonance spectroscopy // Biol Psychiatry. 1994 Oct 15; 36(8): 511-6. DOI: 10.1016/0006-3223(94)90614-9.

37. Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C., Parikh S., MacQueen G., McIntyre R. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies // Bipolar Disord. 2005; 7 Suppl 3: 5-69. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2005.00219.x.

38. National Collaborating Centre for Mental Health (UK) Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. British Psychological Society; Leicester, UK: 2006.

39. Ebadi M.S., Simmons V.J., Hendrickson M.J., Lacy P.S. Pharmacokinetics of lithium and its regional distribution in rat brain // Eur J Pharmacol. 1974 Aug; 27(3): 324-9. DOI: 10.1016/0014-2999(74)90007-7.

40. Squassina A., Manchia M., Borg J., Congiu D., Costa M., Georgitsi M. et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder // Pharmacogenomics. 2011 Nov; 12(11): 1559-69. DOI: 10.2217/pgs.11.102.

41. McCarthy M.J., Leckband S.G., Kelsoe J.R. Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder // Pharmacogenomics. 2010 Oct; 11(10): 1439-65. DOI: 10.2217/pgs.10.127.

42. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics // Mol Psychiatry. 2015 Jun; 20(6): 661-70. DOI: 10.1038/mp.2015.4.

43. Masui T., Hashimoto R., Kusumi I., Suzuki K., Tanaka T., Nakagawa S. et al. A possible association between the -116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder // Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Feb; 9(1): 83-8. DOI: 10.1017/S1461145705005523.

44. Masui T., Hashimoto R., Kusumi I., Suzuki K., Tanaka T., Nakagawa S. et al. A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Jan 1; 32(1): 204-8. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.010.

45. Gao K., Calabrese J. R. Pharmacogenetics of lithium response: close to clinical practice? // The Lancet. 2016 Mar 12;387 (10023): 1034–1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00147-1.

46. Chen C.H., Lee C.S., Lee M.T., Ouyang W.C., Chen C.C., Chong M.Y. et al. Taiwan Bipolar Consortium. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder // N Engl J Med. 2014 Jan 9; 370(2): 119-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1212444.

47. Pickard B.S. Genomics of Lithium Action and Response // Neurotherapeutics. 2017 Jul; 14(3): 582-587. DOI: 10.1007/s13311-017-0554-7.

48. Campos-de-Sousa S., Guindalini C., Tondo L., Munro J., Osborne S., Floris G. et al. Nuclear receptor rev-erb-α-circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder // J Biol Rhythms. 2010 Apr; 25(2): 132-7. DOI: 10.1177/0748730410362713.

49. Song J., Bergen S.E., Di Florio A., Karlsson R., Charney A., Ruderfer D.M. et al. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder // Mol Psychiatry. 2017 Aug; 22(8): 1223. DOI: 10.1038/mp.2016.246.

50. Serretti A., Malitas P.N., Mandelli L., Lorenzi C., Ploia C., Alevizos B. et al. Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders // Pharmacogenomics J. 2004; 4(4): 267-73. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500252.

51. Benedetti F., Serretti A., Pontiggia A., Bernasconi A., Lorenzi C., Colombo C., Smeraldi E. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP // Neurosci Lett. 2005 Mar 7; 376(1): 51-5. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.11.022;

52. Kakiuchi C., Iwamoto K., Ishiwata M., Bundo M., Kasahara T., Kusumi I. et al. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder // Nat Genet. 2003 Oct; 35(2): 171-5. DOI: 10.1038/ng1235.

Глава 9
ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ

9.1. Введение в фармакогенетику химических зависимостей

Количество препаратов с доказанной эффективностью, официально зарегистрированных в мире в качестве средств терапии зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), сравнительно невелико [2, 34]. Для лечения синдрома зависимости от опиатов в большинстве стран мира официально зарегистрированы антагонист опиатных рецепторов налтрексон (пероральная лекарственная форма, инъекционная и имплантируемая лекарственные формы пролонгированного действия), парциальный агонист-антагонист бупренорфин, а также полный агонист рецепторов опиатов метадон (последние два в Российской Федерации в наркологии к применению запрещены). Препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, акампросат, и налмефен. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя продемонстрировали эффективность в строгих научных (доказательных) клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (топирамат, прегабалин, габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, сертралин), баклофен, и ондансетрон. Для лечения зависимости от никотина зарегистрированы различные лекарственные формы никотинзаместительной терапии (пластырь, жевательная резинка, назальный спрей и др.), антидепрессант бупропион, а также парциальные агонисты-антагонисты никотиновых холинорецепторов (вареникли н и цитизин). Фармакотерапии с доказанной эффективностью в отношении других видов химических зависимостей (от всех других ПАВ) на данный момент не существует, однако мы коротко рассмотрим фармакогенетику применения дисульфирама для лечения синдрома зависимости от кокаина, поскольку имеется несколько корректных научных исследований эффективности дисульфирама в терапии кокаиновой наркомании.

Фармакогенетика как самостоятельное направление исследований в наркологии включает в себя две основных области: использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения её эффективности и минимизации НР) и использование методов генной инженерии для лечения болезней зависимости (пока – только в эксперименте). Во введении будут расматриваться обе этих сферы применения генетики в наркологии.

1. Использование генетических методов для индивидуализации фармакотерапии
(повышения эффективности и безопасности терапии)

1.1. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от опиатов.

1.1.1. Антагонисты опиатных рецепторов: налтрексон (Международное непатентованное наименование: Налтрексон, Naltrexone).

В настоящее время зарегистрированы три лекарственные формы налтрексона: пероральная, имплантируемая подкожно и инъекционная. Количество фармакогенетических исследований в данной области весьма ограничено. В работе Крупицкого и соавт. (2015) была продемонстрирована определённая роль полиморфных вариантов генов мю-опиатных рецепторов (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D_2) и 4-го (D_4) подтипов), обратного транспортёра дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехол-орто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии

синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом налтрексона [4]. Было установлено, в частности, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии носительство полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллели L (2 повтора по 120 н.п.) гена D_4 рецептора дофамина *DRD4*120bp, аллели C *DRD2*NcoI D2 дофаминового рецептора, и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортёра) DATVNTR40bp. Напротив, варианты (CC+CT)-(TT) по сочетанию генов (*OPRK1-DRD2*Ncol) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов (*OPRK1-DRD2*Ncol) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом налтрексона [4].

1.1.2. Агонисты опиатных рецепторов: метадон (Международное непатентованное наименование: Метадон, Methadone). Запрещен к применению в РФ.

Имеются данные о том, что определённые варианты генов, кодирующих некоторые цитохромы (*CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4*), а также вариант Taq1 A1/A2 (rs1800497), ассоциированный с протеинкиназами и вторичной внутринейрональной передачей сигналов, в частности, с D2-рецептора, влияют на переносимость и удержание больных в метадоновых программах [43].

1.1.3. Парциальные агонисты-антагонисты опиатных рецепторов: бупренорфин (Международное непатентованное наименование: Бупренорфин, Buprenorphine) Запрещен к применению в РФ для лечения синдромов зависимости.

Бупренорфин имеет высокую аффинность к мю- и каппа-опиоидным рецепторам. Группа START (Starting Treatment with Agonist Replacement Therapy) сосредоточилась на изучении гендерных различий в эффектах бупренорфина при зависимости от опиоидов. В частности, было показано, что варианты гена дельта-опиатного рецептора *OPRD1* (rs581111 и rs529520) связаны с продолжением употребления опиоидов во время лечения бупренорфином у женщин, но не у мужчин [11]. Пациенты афроамериканского происхождения с генотипом CC OHB rs678849 гена продемонстрировали худшие результаты терапии бупренорфином зависимости от опиоидов по сравнению с пациентами, имеющими генотип CT или TT [13].

1.2. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от алкоголя.

1.2.1. Дисульфирам (Международное непатентованное наименование: Дисульфирам, Disulfiram).

Данный препарат является неконкурентным ингибитором фермента катаболизма этанола – альдегиддегидрогеназы, что вызывает ацетальдегидную интоксикацию при приёме экзогенного этанола и обусловливает сенсибилизирующее действие в отношении алкогольных напитков. Показано, что функциональный полиморфный вариант гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития НР терапии дисульфирамом [37]. Это может быть обусловлено ингибирующим действием дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу нейронов мозга.

1.2.2. Акампросат (Международное непатентованное наименование: Акампросат, Acamprosate).

Считается, что механизм действия акампросата связан с модуляцией глютаматергической нейротрансмиссии. Были найдены генетические маркеры, связанные с NMDA-рецептором, ассоциированные с длительностью поддержания трезвости [27], а также связанные с фактором транскрипции натрийуретического пептида GATA4, ассоциированные с вероятностью рецидива [28] при лечении синдрома зависимости от алкоголя акапросатом. Продолжительность трезвости была ассоциирована с двумя полиморфными вариантами (rs2058878 и rs2300272) гена *GRIN2B*, кодирующего NR2B-субъединицу NMDA-рецептора. Среди больных алкоголизмом, получавших акампросат, минорная аллель A OHB rs2058878 была связана с продолжительным периодом трезвости, тогда как минорная аллель G OHB rs2300272 была ассоциирована с меньшим по длительности периодом трезвости [25]. Attilia и соавт. (2018) идентифицировали полиморфные варианты генов, являющиеся маркерами ответа на лечение акампросатом: C1412T гена ГАМК-Б рецептора *GABRB2*, rs13273672 гена *GATA4* и вPER2Brdm1 гена *PER2*. Первые два связаны с физиологическим ответом на алкоголь, а последний - с ответом на акампросат [9].

1.2.3. Налтрексон. Как уже упоминалось выше, налтрексон является антагонистом опиатных рецепторов. Считается, что налтрексон уменьшает эйфорию, вызванную приёмом этанола, препятствуя действию эндогенных опиоидных нейропептидов (в первую очередь – эндорфинов), высвобождающихся под действием алкоголя, что, в свою очередь, уменьшает релиз дофамина в системе награды мозга и обусловленную этим эйфорию. Фармакогенетика налтрексона при алкоголизме является одной из наиболее исследованных областей фамакогенетики в наркологии. Первым выраженное влияние OHB A118G, связанного с мю-опиатным рецептором первого типа (OPRM1, аллель Asp40), на результаты лечения алкоголизма пероральным налтрексоном, продемонстрировал Дэвид

Ослин из Пенсильванского университета [39]. Позднее его результаты подтвердили сразу несколько исследователей [7, 38]. Хотя результаты ретроспективного анализа полиморфных вариантов гена мю-опиатного рецептора были весьма убедительны, в единственном на данный момент перспективном исследовании Д. Ослина не удалось продемонстрировать ассоциации ОНВ A118G гена OPRM1 с удержанием больных алкоголизмом в ремиссии [40], что вызвало глубокое разочарование у многих исследователей фармакогенетики алкоголизма. Следует отметить, что в исследовании Оотермана и соавт. (2009) была выявлена также ассоциация полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина и ГАМК (*DRD2*, *GABRA6* и *GABRB2*) с эффективностью налтрексона и акампросата в терапии синдрома зависимости от алкоголя [36].

1.2.4 Налмефен (Международное непатентованное наименование: Налмефен, Nalmefene).

Налмефен является антагонистом мю- и дельта-опиоидных рецепторов и парциальным агонистом-антагонистом каппа-рецепторов. С этим препаратом связана новая парадигма лечения зависимости от этанола, в рамках которой налмефен принимается только при необходимости за несколько часов перед употреблением алкоголя, причём в целях снижения его потребления, а не поддержания трезвости. Влияние вариантов нескольких подтипов опиоидных рецепторов на результаты лечения алкоголизма налмефеном исследовал Ариас и соавт. (2008) [8]. В этом мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не было обнаружено взаимосвязи между ОНВ A118G (rs561720) гена мю-опиатного рецептора OPRM1, а также ОНВ rs2234918 (T921C) и rs678849 гена дельта-опиатного рецептора (OPRD1) и ОНВ rs963549 гена каппа-опиатного рецептора (OPRK1) с одной стороны, и эффектом налмефена на снижение потребления алкоголя – с другой. Дальнейшее изучение фамакогенетики налмефена является, на наш взгляд, важным и перспективным направлением исследований [8].

1.2.5. Топирамат (Международное непатентованное наименование: Топирамат, Topiramate).

Топирамат является антиконвульсантом, редуцирующим глутаматергическую нейротрансмисиию за счёт взаимодействия с GluK1 и GluK2 субъединицами генов каинатных рецепторов (GRIK1 и GRIK2), блокирующим кальциевые каналы L-типа нейрональной мембраны (что тоже уменьшает релиз глутамата из нейронов), а также увеличивающим ГАМК-ергическую нейропередачу. В работе Кранцлера и соавт. (2014) приводятся убедительные данные о влиянии ОНВ rs2832407 гена каинатного рецептора (GRIK1) на эффективность терапии зависимости от алкоголя топираматом: гомозиготы CC продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с гетерозиготами AC и гомозиготами AA по обоим основным показателям эффективности терапии, использованным в данной работе – среднему количеству дней тяжёлого пьянства (по критериям ВОЗ) и среднему количеству трезвых дней за неделю [32]. Объяснением обнаруженных Кранцлером и соавт. закономерностей, в определённой мере, могут являться результаты, полученные Рей и соавт. (2009), которые обнаружили, что полиморфный вариант в интроне 9 гена каинатного рецептора GRIK1 (rs2832407) ассоциирован с выраженностью НР при лечении алкоголизма топираматом [41]. Поскольку НР топирамата нередко являются лимитирующим фактором, определяющим приём данного препарата больными с зависимостью от алкоголя, меньшая выраженность НР у CC-гомозигот ОНВ rs2832407 гена каинатного рецептора GRIK1 могла обусловить лучшую приверженность больных терапии, и, как следствие, более высокую эффективность топирамата у данной подгруппы больных алкоголизмом.

1.2.6. Прегабалин (Международное непатентованное наименование: Прегабалин, Pregabalin).

Прегабалин так же, как и топирамат, относится к ПЭП. В основе механизма действия прегабалина лежит блокада кальциевых каналов L-типа нейрональной мембраны, что значительно уменьшает высвобождение глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов. Эффективность прегабалина в отношении синдрома зависимости от алкоголя была впервые продемонстрирована в двойной слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Крупицким и соавт. (2017, 2019) [5, 33]. Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфных вариантов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя прегабалином [1]. Было исследовано 30 локусов 19 генов нескольких систем: дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциал-зависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2 -141C rs1799732 (система дофамина), CC GRiK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причём вариант CC DRD2 -141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRiK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии

(время до рецидива) было ассоциировано с GG DRD2 Nco I rs6275 – маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD4 48 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина). Фармакогенетические маркеры, ассоциированные с количеством дней тяжёлого пьянства, включали: GG DRD2 Nco I rs6275, CC DRD2 -141C rs1799732, GG DBH Bst rs1108580, TT CACNA2D1 rs17155798 (система дофамина). OHB, связанные с количеством дней трезвости, включали GG DRD2 Nco I rs6275, TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (также - система дофамина). Количество граммов чистого этанола в день было связано со следующими генетическими маркерами: TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (система дофамина) и CC GRIN2A rs2072450 (система глутамата). Генотип TT CACNA2D1 rs17155798 (ген α2δ2 субъединицы кальциевого канала) оказался фармакогенетическим маркером с уникальными свойствами – в группе плацебо были выявлены обратные эффекты генотипа по отношению к группе прегабалина [1].

1.2.7. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина. Наиболее хорошо на данный момент изучена фармакогенетика сертралина в терапии алкоголизма, Международное непатентованное наименование: Сертралин, Sertraline.

В частности, было установлено, что полиморфные варианты, обусловленные повторяющейся вставкой в промотрной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), ассоциированы с результатами лечения синдрома зависимости от алкоголя сертралином: гомозиготы по L (long) аллели данного гена имели значимо лучшие средние показатели количества дней тяжёлого пьянства и количества дней трезвости за неделю, чем носители S (short) аллели (гетерозиготы LS и гомозиготы SS) [31].

1.2.8. Ондансетрон (Международное непатентованное наименование: Ондансетрон, Ondansetron).

Ондансетрон - противорвотное средство центрального действия, механизм действия которого связывают с блокадой 5-HT3 подтипа рецепторов серотонина, которые участвуют в регуляции высвобождения дофамина. В то время как алкоголь вызывает увеличение релиза дофамина, ондансетрон оказывает обратное действие - уменьшает высвобождение нейротрансмиттера, блокируя 5-HT3 рецепторы. Банколе Джонсон и соавт. (2011) исследовали роль в терапии алкоголизма ондансторном того же самого полиморфного варианта (SLC6A4) промоторной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), расположенного на хромосоме 17q11.1–q12 [22], который ранее изучали в группе исследователей, руководимых Г. Кранцлером, при исследовании сертралина (см. выше). Как и в исследовании Кранцлера и соавт. с сертралином (2011), гомозиготы по L аллели гена 5-HTTLPR имели значимо лучшие средние показатели количества дней трезвости за неделю, чем носители S аллели (гетерозиготы LS и гомозиготы SS), а также более низкие показатели количества выпитого алкоголя на день его употребления [31].

1.2.9. Баклофен (Международное непатентованное наименование: Баклофен, Baclofen).

Баклофен является лигандом ГАМК-Б рецепторов тормозной ГАМК-ергической системы мозга и применяется, в основном, в неврологии как миорелаксант центрального действия. Данные об эффективности баклофена при алкоголизме противоречивы: в одних исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении стабилизации ремиссии, в то время как в других были получены отрицательные результаты [6]. Вполне возможно, что противоречивые результаты применения баклофена у больных алкоголизмом обусловлены тем, что, как показали фармакогенетические исследования, варианты rs29220 гена ГАМК-Б рецептора (GABBR1) могут влиять на терапевтические и НР баклофена при алкоголизме, и, соответственно, только часть популяции больных с синдромом зависимости от алкоголя положительно отвечает на терапию данным препаратом [35].

Заканчивая данный раздел обзора важно отметить, что фармакогенетика терапии синдрома зависимости от алкоголя достаточно хорошо разработана и позволяет существенно повысить эффективность лечения данного заболевания (Табл. 1) [44].

Таблица 1

Оценка эффективности фармакогенетических и не фармакогенетических клинических исследований при зависимости от алкоголя

	Оценка эффективности	
Лекарственный препарат и критерий эффективности	**Эффект нефармакогенетических исследований**	**Эффект фармакогенетических исследований (полиморфизмов генов)**
Налтрексон		
Рецидив тяжелого пьянства	0.247 [14]	
Процент дней воздержания	0.143 [14]	
Хорошие клинические результаты	Не измерялись	>0.8 среди носителей аллеля G SNV rs1799971 [7]
Ондансетрон		
Количество стандартных дринков в дни употребления алкоголя	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо [12, 19, 22]	0.87 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.59 при добавлении носителей SLC6A4: LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе [23]
% дней тяжелого пьянства	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa et al., 2013; Johnson et al., 2000, 2011) [12, 19, 22]	0.78 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:A; 0.42 при добавлении носителей SLC6A4: LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе [23]
% дней трезвости	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо [12, 19, 22]	0.68 среди носителей любого одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.43 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе [23]
Топирамат		
Количество стандартных дринков в дни употребления алкоголя	0.45 [20, 21, 42]	
% дней тяжелого пьянства	0.62 [20, 21, 32, 42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA [32]
% дней трезвости	0.46 [20, 21, 32, 42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA [32]

Примечание: Оценка эффекта (effect size) приведена в Cohen's **d**.

1.3. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от никотина.

Фармакогенетика препаратов, используемых для лечения зависимости от никотина, касается, в основном, генов, кодирующих белки, участвующие в катаболизме лекарственных средств, а также рецепторы никотина, на которые эти препараты действуют.

1.3.1. Никотиновая заместительная терапия - НЗТ (никотиновые пластыри, жевательные резинки, интраназальные спреи и проч.). Генетическими маркерами, ассоциированными с препаратами этой группы, являются полиморфные варианты генов цитохромов (*CYP2B6*, *CYP2A6*) и Н-холинорецепторов (*CHRNB2* и *CHRNB4*), а также варианты генов, связанных с дофаминергической системой мозга: D_2-рецептора дофамина (*DRD2*-141C Ins/Del (rs1799732), катехол-орто-метилтрансферазы ((*COMT*) Val108/158Met) и *ANKK1* Taq1A (связан со вторичными мессенджерами сигналов с рецепторов нейрональной мембраны внутри нейрона) [43,45]. В частности, пациенты с по крайней мере одной аллелью Taq1A A1 и одной аллелью 1368A энзима дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*) продемонстрировали лучшие результаты прекращения курения к концу 12 недель никотиновой заместительной терапии [18]. Интересно также отметить, что АА гомозиготы OHB мю-опиатного рецептора OPRM1 A118G (rs561720),– того самого, который был ассоциирован с более длительным периодом трезвости при лечении зависимости от алкоголя налтрексоном,- продемонстрировали лучшие результаты НЗТ относительно плацебо, в то время как носители G-аллели – нет [36].

1.3.2. Бупропион (Международное непатентованное наименование: Бупропион, Bupropion).

Бупропион - антидепрессант, основным механизмом действия которого является торможение обратного захвата дофамина и норадреналина, но, кроме того, он также является неконкурентным антагонистом Н-холинорецепторов (в основном – подтипа α3β4). Препарат официально зарегистрирован во многих странах как средство лечения никотиновой зависимости. Результаты фармакогенетических исследований эффективности и переносимости бупропиона при синдроме зависимости от никотина весьма обширны – поэтому вкратце перечислим только наиболее важные результаты. Так, было установлено, что на эффективность и переносимость терапии табакокурения бупропионом влияют варианты генов цитохромов *CYP2B6* и *CYP2A6*, участвующих в катаболизме ксенобиотиков, генов н-холинорецепторов (*CHRNB2* rs2072661), D_2-рецепторов дофамина (*DRD2*,- 141 Ins/Del, и intron 8 VNTR и C957T), *белка обратного захвата дофамина из синаптической щели (дофаминового транспортёра SLC6A3/DAT1* 3 UTR VNTR), энзима метаболизма моноаминов катехол-орто-метилтрансферазы (*COMT* - GG генотип ОНВ rs165599), а также связанный с вторичными мессенджерами (протеинкиназами) ОНВ *ANKK1* Taq1A [29, 44, 45].

1.3.3. Варениклин (Международное непатентованное наименование: Варениклин, Varenicline).

Варениклин является наиболее эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости. Он действует как парциальный агонист-антагонист никотиновых н-холинорецепторов. Установлено, что маркером воздержания от табакокурения через 9-12 недель терапии варениклином являются определённые варианты н-холинорецепторов (nAChR, гены субъединиц *CHRNB2*, *CHRNA5* и *CHRNA4*) [29]. Частота тошноты, наиболее распространённого НР терапии варениклином, была ассоциирована, преимущественно, с вариантами генов, расположенных в локусах хромосомы 15q25 – это полиморфные варианты rs555018 гена н-холинорецептора *CHRNA5* и rs1190449 гена н-холинорецептора *CHRNG* [29].

1.4. Фармакогенетика применения дисульфирама в терапии зависимости от кокаина. Дисульфирам не является официально зарегистрированным препаратом для лечения зависимости от кокаина (таковых вообще нет), но в нескольких доказательных исследованиях была продемонстрирована определенная эффективность дисульфирама при данном заболевании. Терапевтические эффекты дисульфирама при зависимости от кокаина связывают с тем, что данный препарат, помимо альдегиддегидрогеназы, ингибирует также фермент катаболизма дофамина - дофамин-бета-гидроксилазу мозга, что, на фоне приёма кокаина, тормозящего обратный захват данного нейромедиатора, приводит к избыточному накоплению дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, вызывает, вместо эйфории, неприятные ощущения – нервозность, дисфорию и акатизию [16]. В нескольких исследованиях было показано, что ОНВ гена дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH* C-1021T (rs1611115)) ассоциирован с уровнем активности данного энзима, причём гомозиготы TT, имеющие более низкую активность DBH, лучше отвечают на терапию зависимости от кокаина дисульфирамом, возможно, в силу того, что для ингибирования дофамин-бета-гидроксилазы у данных пациентов достаточного меньшего количества дисульфирама [10, 15, 30, 48].

2. Генная инженерия в терапии химических зависимостей

Исследования возможностей применения генно-инженерных технологий для терапии химических зависимостей включают, преимущественно, использование различных видов РНК.

2.1. Антикатазные РНК. Группа учёных из Чили вводили в вентральную тегментальную область мозга крыс (часть системы награды мозга) лентивирусный вектор, сцепленный со специальной РНК (shRNA), которая препятствует процессингу информационнной РНК, кодирующий энзим каталазу, и тем самым, блокирует синтез последнего [22, 25]. В течение 50 дней после однократного введения такой антикаталазной shRNA у крыс были значительно снижены (практически полностью блокированы) как релиз дофамина в системе награды мозга в ответ на потребление этанола, так и само потребление этанола. Эти данные не только открывают совершенно новые перспективы в лечении алкоголизма, но и подтверждают представления о важной роли дофаминергической нейротрансмиссии системы награды мозга в механизмах развития зависимости от этанола.

2.2. РНК, блокирующие синтез альдегидегидрогеназы. Как уже упоминалось выше, дисульфирам ингибирует фермент альдегидегидрогеназу, в результате чего употребление алкоголя на фоне действия дисульфирама вызывает ацетальдегидную интоксикацию и становится субъективно неприятным и невозможным. Основная проблема терапии алкоголизма дисульфирамом – низкий уровень приверженности терапии, обусловленный тем, что многие больные алкоголизмом не хотят ежедневно принимать таблетки дисульфирама. Многочисленные попытки создать пролонгированную лекарственную форму дисульфирама, которая позволила бы отчасти

решить проблему низкой приверженности терапии, до сих пор не увенчались успехом, что обусловило появление в России большого количества шарлатанских методов лечения алкоголизма, в основе которых лежит эксплуатация широко распространённых среди больных алкоголизмом мифов о том, что существуют методы, позволяющие на длительное время сформировать непереносимость человеком алкоголя (препараты «капсула», «торпедо», «имплантат эсперали» и проч.). Все эти методы, являющиеся, по сути, не чем иным как наукообразно декорированным шаманством [3], отражают, тем не менее, запрос большого количества больных с синдромом зависимости от алкоголя и, в особенности, их близких на методы, вызывающие долгосрочную сенсибилизацию к этанолу. Реальную перспективу создания таких методов открывают недавние исследования в области молекулярной генетики и генной инженерии. Так, недавно было показано [24, 26], что однократное введение крысам другой shRNA, блокирующей процессинг информационной РНК, кодирующей альдегиддегидрогеназу, и, тем самым, синтез этого энзима, вызывает длительное (более месяца) снижение потребления этанола крысами. Одна из крупных фармацевтических компаний, как недавно сообщалось, проводит активные исследования в данном направлении [17].

2.3. РНК дофаминовых рецепторов. В исследованиях с применением функционального ядерного магнитного резонанса, выполненных нынешним директором Национального Института Наркоманий США (NIDA), Норой Волков, и её коллегами было убедительно продемонстрировано, что при многих видах химических зависимостей (от алкоголя, опиоидов, кокаина, амфетамина) происходит значительное снижение количества определённого подтипа дофаминовых рецепторов (D_2-рецепторов) в субструктурах системы награды мозга [47]. Напротив, введение в мозг крыс с помощью специального вирусного вектора информационной РНК, кодирующий D_2-рецептор и, за счёт этого, значительно увеличивающее на длительное время его количество в нейрональной мембране, вызывало существенное снижение потребления алкоголя алкоголь-зависимыми крысами [46]. Данные результаты можно рассматривать в качестве первых шагов на пути к патогенетической терапии алкоголизма.

Выводы:

Система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем для предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии.

Методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

Хотя фармакогенетика болезней зависимости – сравнительно молодая наука, насчитывающая едва ли два с половиной десятилетия. Полученные за это время результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что эффективность и переносимость ЛС, применяемых для лечения химических зависимостей, ассоциирована с полиморфными вариантами генов, определяющими процессы катаболизма лекарств в организме, вовлечёнными как в действие самих лекарственных препаратов, так и ПАВ, вызывающих зависимость, а также с генами, регулирующими функционирование системы награды мозга (в первую очередь – дофаминергической нейротрансмиссии и системы эндогенных опиоидных нейропептидов), их связывания со специфическими рецепторами нейрональной мембраны. Данное обстоятельство – прекрасное свидетельство конгруэнтности современных научных представлений о нейробиологических механизмах развития химических зависимостей, механизмах действия препаратов для их терапии, а также о молекулярных механизмах функционирования генома, которое не может не доставить глубокого эстетического удовольствия учёному, посвятившему свою жизнь исследованиям в данной области науки!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьва М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А. и др. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином – модулятором систем ГАМК и глутамата // Вопросы наркологии. 2018; (10-11): 101-150. eLIBRARY ID: 36709744. [Kibitov A.O., Brodyansky V.M., Rybakova K.V., Soloviova M.G., Skurat E.P., Chuprova N.A. et al. Pharmacogenetic markers of the effectiveness of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of GABA and glutamate systems // Voprosy narkologii. 2018; (10-11): 101-150. eLIBRARY ID: 36709744. (In Russ.)]

Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // Вопросы наркологии. 2003; (1): 51-61. eLIBRARY ID: 17890424. [Krupitsky E.M. The use of pharmacological agents to stabilize remissions and prevent relapse in alcohol-

ism: foreign studies // Voprosy narkologii. 2003; (1): 51-61. eLIBRARY ID: 17890424. (In Russ.)]

Крупицкий Е.М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины // Неврологический вестник. 2010; 42(3): 25-27. eLIBRARY ID: 15235734. [Krupitsky E.M. Short-term intensive psychotherapeutic intervention in narcology from the standpoint of evidence-based medicine // Nevrologicheskiy vestnik. 2010; 42(3): 25-27. eLIBRARY ID: 15235734. (In Russ.)]

Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П. и др. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015: 115(4): 14-23. doi: 10.17116/jnevro20151154214-23. [Krupitsky E.M., Kibitov A.O., Blokhina E.A., Verbitskaya E.V., Brodyansky V.M., Alekseeva N.P. et al. Stabilization of remissions in patients with opium addiction Naltrexone implant: pharmacogenetic aspect // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015: 115(4): 14-23. doi: 10.17116/jnevro20151154214-23. (In Russ.)].

Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Скурат Е.П., Михайлов А.Д., Незнанов Н.Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя // Вопросы наркологии. 2017; (8): 81-82. eLIBRARY ID: 30114356. [Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Skurat E.P., Mikhailov A.D., Neznanov N.G. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness of the use of pregabalin for the treatment of alcohol dependence syndrome // Voprosy narkologii. 2017; (8): 81-82. eLIBRARY ID: 30114356. (In Russ.)]

Addolorato G., Mirijello A., Leggio L. Alcohol addiction: toward a patient-oriented pharmacological treatment // Expert Opin Pharmacother. 2013; 14(16): 2157-2160. doi: 10.1517/14656566.2013.834047.

Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H. et al. An evaluation of μ-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(2): 135-144. doi:10.1001/archpsyc.65.2.135

Arias A.J., Armeli S., Gelernter J., Covault J., Kallio A., Karhuvaara S. et al. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers // Alcohol Clin. Exp Res. 2008; 32(7): 1159-1166. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.x.

Attilia F., Perciballi R., Rotondo C., Capriglione I., Iannuzzi S., Attilia M.L. et al. Pharmacological treatment of alcohol use disorder. Scientific evidence // Riv Psichiatr. 2018; 53(3): 123-127. doi:10.1708/2925.29414.

Bhaduri N., Mukhopadhyay K. Correlation of plasma dopamine β-hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population // Cell Mol Neurobiol. 2008; 28(3):343-350. doi:10.1007/s10571-007-9256-8.

Clarke T.K., Crist R.C., Ang A., Ambrose-Lanci L.M., Lohoff F.W., Saxon A.J. et al. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females // Pharmacogenomics J. 2014; 14(3): 303. doi: 10.1038/tpj.2013.30.

Correa Filho J.M., Baltieri D.A. A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men with drawing from alcohol in Brazil // Addict Behav. 2013; 38(4): 2044–2051. doi:10.1016/j.addbeh.2012.12.018.

Crist R.C., Phillips K.A., Furnari M.A., Moran L.M., Doyle G.A., McNicholas L.F. et al. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African–Americans with opioid use disorder // Pharmacogenomics J. 2019; 19(3): 260. doi: 10.1038/s41397-018-0065-x.

Del Re A.C., Maisel N., Blodgett J., Finney J. The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: A multivariate meta-analysis // Alcohol Clin Exp Res. 2013; 37(6): 1064–1068. doi:10.1111/acer.12067.

Deinum J., Steenbergen-Spanjers G.C.H., Jansen M., Boomsma F., Lenders J.W.M., van Ittersum F.J. et al. DBH gene variants that cause low plasma dopamine β hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome // J Med Genetics. 2004; 41(4): e38-e38. doi:10.1136/jmg.2003.009282.

Gaval-Cruz M., Weinshenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse // Mol Interv. 2009; 9(4): 175. doi: 10.1124/mi.9.4.6.

Harris J.F., Micheva-Viteva S., Li N., Hong-Geller E. Small RNA-mediated regulation of host–pathogen interactions // Virulence. 2013; 4(8): 785-795. doi:10.4161/viru.26119.

Johnstone E.C., Yudkin P.L., Hey K., Roberts S.J., Welch S.J., Murphy M.F. et al. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch // Pharmacogenetics. 2004; 14(2): 83-90. doi:10.1097/00008571-200402000-00002.

Johnson B.A., Roache J.D., Javors M.A., DiClemente C.C., Cloninger C.R., Prihoda T.J. et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial // JAMA. 2000; 284(8): 963–971. doi:10.1001/jama.284.8.963.

Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L., DiClemente C.C., Roache J.D., Lawson K. et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial // Lancet. 2003; 361(9370): 1677–1685. doi:10.1016/s0140-6736(03)13370-3.

Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K. et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial // JAMA. 2007; 298(14): 1641–1651. doi:10.1001/jama.298.14.1641.

Johnson B.A., Ait-Daoud N., Seneviratne C., Roache J.D., Javors M.A., Wang X.Q. et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking // Am J Psychiatry. 2011; 168(3): 265-275. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10050755.

Johnson B.A., Seneviratne C., Wang X.Q., Ait-Daoud N., Li M.D. Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron // Am J Psychiatry. 2013; 170(9): 1020–1031. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12091163.

Israel Y., Quintanilla M.E., Karahanian E., Rivera-Meza M., Herrera-Marschitz M. The "first hit" toward alcohol reinforcement: role of ethanol metabolites // Alcohol Clin Exp Res. 2015; 39(5): 776-786. doi: 10.1111/acer.12709.

Karahanian E., Quintanilla M.E., Tampier L., Rivera-Meza M., Bustamante D., Gonzalez-Lira V. et al. Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects // Alcohol Clin Exp Res. 2011; 35(4): 606-612. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01439.x.

Karahanian E., Rivera-Meza M., Tampier L., Quintanilla M.E., Herrera-Marschitz M., Israel Y. Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH 2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats // Addict Biol. 2015; 20(2): 336-344. doi:10.1111/adb.12130.

Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R., Jenkins G.D., Cunningham J.M., Rüegg J. et al. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate // Transl Psychiatry. 2014; 4(10): 1-7. doi:10.1038/tp.2014.103.

Kiefer F., Witt S.H., Frank J., Richter A., Treutlein J., Lemenager T. et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate // Pharmacogenomics J. 2011; 11(5): 368. doi:10.1038/tpj201051.

King D.P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N.L., Bierut L.J., Conti D.V. et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials // Neuropsychopharmacology. 2012; 37(3): 641. doi:10.1038/npp.2011.232.

Köhnke M.D., Zabetian C.P., Anderson G.M., Kolb W., Gaertner I., Buchkremer G. et al. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine β-hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function // Biol Psychiatry. 2002; 52(12): 1151-1158. doi:10.1016/S0006-3223(02)01427-0.

Kranzler H.R. Armeli S., Tennen H., Covault J., Feinn R., Arias A.J. et al. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset and 5-HTTLPR genotype // J Clin Psychopharmacol. 2011; 31(1): 22. doi:10.1097/JCP.0b013e31820465fa.

Kranzler H.R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A.J. et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism // Am J Psychiatry. 2014; 171(4): 445-452. doi:10.1037/a0037309.

Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E., Mikhailov A., Neznanov N. Pregabalin reduces smoking and drinking in alcohol dependent subjects // Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29(1): S176-S177. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.300.

Latt N., Conigrave K., Saunders J., Marshall E.J., Nutt D. (eds.) Addiction Medicine. Oxford; Oxford University Press: 2009. ISBN-13: 9780199539338.

Morley K.C., Luquin N., Baillie A., Fraser I., Trent R.J., Dore G. et al. Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial // Addiction. 2018; 113(12): 2205-2213. doi:10.1111/add.14373.

Munafo M.R., Elliot K.M., Murphy M.F., Walton R.T., Johnstone E.C. Association of the mu-opioid receptor gene with smoking cessation // Pharmacogenomics J. 2007; 7(5): 353–361. doi:10.1038/6500432.

Mutschler J., Abbruzzese E., Witt S.H., Dirican G., Nieratschker V., Frank J. et al. Functional polymorphism of the dopamine β-hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients // J Clin Psychopharmacol. 2012; 32(4): 578-580. doi:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6.

Ooteman W., Michael N., Koeter M., Verheul R., Schippers G., Houchi H. et al. Predicting the Effect of Naltrexone and Acamprosate in Alcohol-dependent Patients Using Phenotypic, Endophenotypic and Genetic Indicators // Behav Genetics. 2007; 37(6): 781-782. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x.

Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R. et al. A functional polymorphism of the μ-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. 2003; 28(8): 15461552. doi:10.1038/1300219.

Oslin D.W., Leong S.H., Lynch K.G., Berrettini W., O'Brien C.P., Gordon A.J. et al. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial // JAMA psychiatry. 2015; 72(5): 430-437. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053.

Ray L.A., Miranda Jr R., MacKillop J., McGeary J., Tidey J.W., Rohsenow D.J. et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers // Exp Clin Psychopharmacol. 2009; 17 (2): 122. doi:10.1037/a0015700.

Rubio G., Martinez-Gras I., Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence // J Clin Psychopharmacol. 2009; 29(6): 584-589. doi:10.1097/JCP.0b013e3181bfdb79.

Salloum N.C., Buchalter E.L., Chanani S., Espejo G., Ismail M.S., Laine R.O. et al. From genes to treatments: a systematic review of the pharmacogenetics in smoking cessation // Pharmacogenomics. 2018; 19(10): 861-871. doi:10.2217/pgs-2018-0023.

Seneviratne C., Johnson B.A. Advances in medications and tailoring treatment for alcohol use disorder // Alcohol Res. 2015; 37(1): 15. doi:10.0000/www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC44.

Sturgess J.E., George T.P., Kennedy J.L., Heinz A., Müller D.J. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments // Addict Biol. 2011; 16(3): 357-376. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00287.x.

Thanos P.K., Volkow N.D., Freimuth P., Umegaki H., Ikari H., Roth G. et al. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration // J Neurochemistry. 2001; 78(5): 1094-1103. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x.

Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Tomasi D., Telang F., Baler R. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit // Bioessays. 2010; 32(9): 748-755. doi: 10.1002/bies.201000042.

Zabetian C.P., Anderson G.M., Buxbaum S.G., Elston R.C., Ichinose H., Nagatsu T. et al. A quantitative-trait analysis of human plasma–dopamine β-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus // Am J Hum Genet. 2001; 68(2): 515-522. doi:10.1086/318198.

9.2. Фармакогенетика отдельных препаратов, применяемых для лечения болезней зависимости

9.2.1. Фармакогенетика акампросата

Акампросат (АКМ) — ЛС, являющееся одним из немногих препаратов, одобренных препаратов, применяемых совместно с психосоциальной терапией алкоголизма. АКМ облегчает и продлевает период удержания у пациентов с алкогольной зависимостью. Препарат использовался в Европе, США и других странах в течение многих лет и недавно был одобрен в Японии [1]. АКМ использовался для лечения алкогольной зависимости у более чем 1,5 миллиона пациентов с момента его появления в Европе в 1989 году и в настоящее время применяется в большинстве стран [2, 3]. На сегодняшний день его эффективность была зарегистрирована в 23 двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведенных в 15 разных странах [4].

Ряд исследований показывает, что АКМ может оказывать нейропротекторное действие [5, 6]. Например, сообщалось, что АКМ ингибировал нейротоксичность, вызванную аноксией, в модели инсульта на животных [5]. Нейропротекция может быть особенно важной в лечении алкогольной зависимости, учитывая потенциальное влияние хронического воздействия этанола и абстиненции на выживаемость нейронов [7, 8]. Профиль безопасности АКМ довольно благоприятный. Важно отметить, что алкогольная зависимость и синдром отмены от алкоголя имеют сложную клиническую картину, и соответственно, сложно дифференцировать нарушения, вызванные приемом алкоголя и НР лекарств как таковых. НР, связанные с АКМ, обычно бывают легкими и преходящими. Сообщается, что НР с малой вероятностью возникнут после первых 4 недель лечения. Единственным НР, о котором чаще сообщалось в исследованиях, была легкая и преходящая диарея [9].

Механизм действия

АКМ представляет собой синтетическое соединение с химической структурой, аналогичной гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) [10]. Механизм действия АКМ не был полностью выяснен, отчасти потому, что сложная нейробиология алкогольной зависимости также не изучена до конца [11]. Множество доклинических данных свидетельствует о том, что АКМ может взаимодействовать с (возбуждающим) глутаматом и (тормозным) нейромедиатором ГАМК, восстанавливая дисбаланс между нейронным возбуждением и торможением, возникающим при хроническом воздействии алкоголя [11]. В частности, АКМ может модулировать глутаматергическую передачу через воздействие на рецепторы N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) и метаботропный глутаматный рецептор-5 (mGlu5) [12, 13], а также может оказывать косвенное модулирующее действие на передачу рецептора $GABA_A$ [11]. Было показано, что АКМ ослабляет гиперглутаматергическую активность и уменьшает количество выпитого этанола у мышей, которые потребляли чрезмерное количество этанола [14, 15]. АКМ также снижает уровень глутамата (оцениваемый с помощью магнитно-резонансной спектроскопии) в ГМ алкоголь-зависимых пациентов [16].

Лекарственные формы

АКМ доступен для перорального приема в виде таблеток с дозировкой действующего вещества 333 мг, выпускаемых под торговым названием «Campral». Пациентам с массой тела более 60 кг назначают по 2 таблетки препарата 3 раза/сут (утром, днем и вечером). Пациентам с массой тела менее 60 кг препарат назначается 4 раза/сут (2 таблетки утром и по одной таблетке днем и вечером). Продолжительность рекомендуемого периода лечения — 1 год, а минимальный период приема — 15 дней. Не рекомендуется принимать АКМ пациентам, старше 65 лет, беременный и кормящим женщинам, пациентам со значительной дисфункцией работы печени и почек [17].

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность АКМ после перорального приема составляет примерно 11% [17]. Пиковые концентрации в ПК (Cmax) достигаются через 3 и 8 ч после введения дозы 666 мг. Стабильные концентрации АКМ достигаются через 7 дней. Сопутствующая пища снижает биодоступность АКМ примерно на 20%. Фармакокинетика препарата не зависит от одновременного приема алкоголя [18, 19]. Несмотря на свою гидрофильность, АКМ проникает через ГЭБ [20, 21]. Предполагаемый объем распределения АКМ после внутривенного введения составляет 72–

109 л, а связывание с белками ПК незначительно. После перорального приема и абсорбции препарата в системный кровоток АКМ не подвергается метаболизму и выводится с мочой в неизменном виде. Исследования *in vitro* показали, что АКМ не индуцирует изоферменты цитохрома P450 CYP1A2 или CYP3A4, а также не ингибирует метаболизм лекарств, являющихся субстратами для CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 [22]. Из-за риска накопления АКМ при длительном применении у пациентов с нарушениями функции почек [23], применение АКМ противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, и пациентам с умеренной почечной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы. Для пациентов с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (клиренс креатинина > 50 мл / мин) [17].

Фармакогенетика

АКМ является эффективным препаратом при лечении алкоголизма. Предполагается, АКМ оказывает терапевтическое действие через глутаматергическую / ГАМКергическую систему отрицательного подкрепления. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АКМ представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АКМ

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
GATA-связывающий белок 4	*GATA4*	rs13273672	Носительство генотипов AA и AG ассоциировано с высокой частой рецидивов	24
NR2B-субъединица глутаматного NMDA-рецептора	*GRIN2B*	rs2058878	Носительство аллели A ассоциировано с более длительным периодом воздержания от алкоголя	25
Гамма-аминомасляная кислота субъединица рецептора бета-2	*GABRB2*	C1412T	Носительство генотипов TT ассоциировано с высокой эффективностью	26

Ген GATA4 Белок GATA4 является членом семейства цинковых пальцев ДНК-связывающих белков, которые распознают GATA, консенсусную последовательность в промоторах нескольких генов [27, 28]. Роль GATA4 в рецидивирующем поведении зависимых от алкоголя заслуживает более пристального внимания, так как GATA4 представляет собой транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию предсердного натрийуретического пептида (ANP) [29], который принимает участие в патогенезе абстиненции и рецидива алкоголизма [30]. Установлено, что АКМ эффективен в отношении стабилизации ремиссии. Он действует в основном через глутаматергические механизмы, но точный механизм действия на уровне рецепторов остается неясным [31]. ANP также влияет на эффекты, опосредованные глутаматом. Например, внутрицеребровентрикулярное введение ANP у мышей с алкогольной зависимостью приводит к ослаблению опосредованных глутаматом судорог, тогда как введение антисыворотки против ANP потенцирует судорожную активность [32]. В исследовании 2011 года было показано, что носительство ОНВ *GATA4* (rs13273672) было связано с рецидивом у пациентов, получавших АКМ, но не в группе налтрексона или плацебо. По истечении 90 дней лечения рецидив заболевания был зарегистрирован у меньшего числа пациентов с генотипом AA, чем у пациентов с генотипами AG или GG [24].

Ген GRIN2B кодирует NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора. Экспрессия гена *GRIN2B* в областях мозга человека, вероятно, обратно коррелирует с экспрессией транскрипционных факторов NeuroD и NeuroG. Известно, что эти факторы играют активную роль в развитии нервной системы у людей [33] и действуют как в качестве активаторов транскрипции, так и репрессоров [34]. Консенсусный сайт делеции по аллели T (rs2058878) в указанном исследовании был ассоциирован с более коротким периодом воздержания от алкоголя у их носителей. Нарушение связывания фактора транскрипции с областью, содержащей rs2058878, и последующие изменения в экспрессии GRIN2B могут являться механизмом, обуславливающим ассоциацию между носительством ОНВ rs2058878 и длительностью поддержания трезвости. Было показано, что носительство минорной аллели A ОНВ rs2058878 также было связано с более длительным удержанием больных алкоголизмом в ремиссии в течение первых 3 месяцев лечения АКМ [25].

Ген GABRB2 Рецептор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-А представляет собой муль-

тисубъединичный хлоридный канал, который обеспечивает самую быструю ингибирующую синаптическую передачу в ЦНС. Ген *GABRB2* кодирует рецептор ГАМК-А, субъединицу бета-2. Он картируется в хромосоме 5q34 в кластере генов, кодирующих субъединицы альфа-1 и гамма-2 рецептора ГАМК-А. Наибольшая эффективность АКМ регистрируется у гомозиготных носителей аллели T ОНВ C1412T [26].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Plosker G. L. Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence // Drugs. 2015; 75(11): 1255–1268. doi:10.1007/s40265-015-0423-9.

Mason B.J. Treatment of alcohol-dependent outpatients with acamprosate: a clinical review // The Journal of Clinical Psychiatry. 2001; 62(20):42–48. PMID: 11584875.

"FDA Approves New Drug for Treatment of Alcoholism". FDA Talk Paper. Food and Drug Administration. 2004-07-29. Archived from the original on 2008-01-17. Retrieved 2009-08-15.

Mark T.L., Kassed C.A., Vandivort-Warren R., Levit K.R., Kranzler H.R. Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty // Drug and Alcohol Dependence. 2009; 99(1-3):345–349. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.07.018.

Engelhard K., Werner C., Lu H., Möllenberg O., Zieglgänsberger W., Kochs E. The neuroprotective effect of the glutamate antagonist acamprosate following experimental cerebral ischemia. A study with the lipid peroxidase inhibitor u-101033e // Anaesthesist. 2000; 49(9):816–821. doi: 10.1007/s001010070054.

Adde-Michel C., Hennebert O., Laudenbach V., Marret S., Leroux P. Effect of acamprosate on neonatal excitotoxic cortical lesions in in utero alcohol-exposed hamsters // Neuroscience Letters. 2005; 374(2):109–112. doi: 10.1016/j.neulet.2004.10.037.

Davidson M., Wilce P. Chronic ethanol treatment leads to increased ornithine decarboxylase activity: implications for a role of polyamines in ethanol dependence and withdrawal // Alcoholism, Clinical and Experimental Research. 1998; 22(6): 1205–1211. PMID: 9756034.

Davidson M., Shanley B., Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study // Brain Research. 1995; 674(1): 91–96. doi: 10.1016/0006-8993(94)01440-s.

Rosenthal R.N., Gage A., Perhach J.L., Goodman A.M. Acamprosate: safety and tolerability in the treatment of alcohol dependence // Journal of Addiction Medicine. 2008; 2(1): 40–50. doi:10.1097/ADM.0b013e31816319fd.

Mason B.J., Heyser C.J. Acamprosate: A prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2010. 9(1): 23-32. PMID: 20201812.

Kalk N.J., Lingford-Hughes A.R. The clinical pharmacology of acamprosate // British Journal of Clinical Pharmacology. 2014; 77(2): 315–23. doi:10.1111/bcp.12070.

Spanagel R., Vengeliene V. New pharmacological treatment strategies for relapse prevention // Current Topics in Behavioarl Neurosciences. 2013; 13:583–609. doi: 10.1007/7854_2012_205.

Harris B.R., Prendergast M.A., Gibson D.A., Rogers D.T., Blanchard J.A., Holley R.C. et al. Acamprosate inhibits the binding and neurotoxic effects of trans-ACPD, suggesting a novel site of action at metabotropic glutamate receptors // Alcoholism, Clinical and Experimental Research. 2002; 26(12):1779–93. doi: 10.1097/01.ALC.0000042011.99580.98.

Mann K., Kiefer F., Spanagel R., Littleton J. Acamprosate: recent findings and future research directions // Alcoholism, Clinical and Experimental Research. 2008; 32(7):1105–10. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00690.x.

Spanagel R., Pendyala G., Abarca C., Zghoul T., Sanchis-Segura C., Magnone M.C. et al. The clock gene Per2 influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption // Nature Medicine. 2005; 11(1):35–42. doi: 10.1038/nm1163.

Umhau J.C., Momenan R., Schwandt M.L., Singley E., Lifshitz M., Doty L. et al. Effect of acamprosate on magnetic resonance spectroscopy measures of central glutamate in detoxified alcohol dependent individuals: a randomized controlled experimental medicine study // Archives of General Psychiatry. 2010; 67(10):1069–77. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.125.

Saivin, S., Hulot, T., Chabac, S., Potgieter, A., Durbin, P., Houin, G. Clinical Pharmacokinetics of Acamprosate // Clinical Pharmacokinetics. 1998; 35(5), 331–345. doi:10.2165/00003088-199835050-00001.

Durbin P., Hulot T., Chabac S. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of acamprosate: an overview. Acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Proceedings of the 1st Campral-symposium ESB RA Stuttgart. Germany, Springer, 1995: 47-64.

Lipha. Camprul, prescribing information. European summary of product characteristics. Lyon, France. 1995.

Durbin P.H., Belleville M., Chabac S. Evidence of acamprosate penetration into the rat brain [abstract] // Behav Pharmacology. 1995; 6:620. doi: 10.1097/00008877-199508000-00039.

Chabenat C., Chretien P., Daoust M., Moore N., Andre D., Lhuintre J. et al. Physicochemical. pharmacological and pharmacokinetic study of a new GABAergic compound. calcium acetylhomotaurinate // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 1988; 10(5): 311-7. PMID: 3398647.

Campral (acamprosate calcium) delayed-release tablets: US prescribing information. 2012. http://pi.actavis.com/data_stream.asp?product_group=1928&p=pi&language=E. Accessed 2015 May 18.

Wilde M.I., Wagstaff A.J. Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification // Drugs. 1997; 53(6):1038–1053. doi: 10.2165/00003495-199753060-00008.

Kiefer F., Witt S.H., Frank J., Richter A., Treutlein J., Lemenager T., Mann K., et al. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate // The Pharmacogenomics Journal. 2010; 11(5):368–374. doi:10.1038/tpj.2010.51.

Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R., Jenkins G.D., Cunningham J.M., Rüegg J., Choi D.S., et al. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate // Translational Psychiatry. 2014; 4(10):453–453. doi: 10.1038/tp.2014.103.

Ooteman W., Naassila M., Koeter M.W.J., Verheul R., Schippers G.M., Houchi H., Van den Brink W., et al. Predicting the effect of naltrexone and acamprosate in alcohol-dependent patients using genetic indicators // Addiction Biology. 2009; 14(3):328–337. doi:10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x.

Durocher D., Nemer M. Combinatorial interactions regulating cardiac transcription // Developmental Genetics. 1998; 22(3):250–262. doi:10.1002/(SICI)1520-6408(1998)22:3<250::AID-DVG7>3.0.CO;2-5.

Xin M., Davis C.A., Molkentin J.D., Lien C.L., Duncan S.A., Richardson J.A., et al. A threshold of GATA4 and GATA6 expression is required for cardiovascular development // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2006; 103(30):11189–11194. doi:10.1073/pnas.0604604103.

McBride K., Nemer M. Regulation of the ANF and BNP promoters by GATA factors: lessons learned for cardiac transcription // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2001; 79(8):673–681. PMID: 11558676.

Kiefer F., Wiedemann K. Neuroendocrine pathways of addictive behavior // Addiction Biology. 2004; 9(3-4):205–212. doi:10.1080/13556210412331292532.

Spanagel R., Kiefer F. Drugs for relapse prevention of alcoholism—10 years of progress // Trends in Pharmacological Sciences. 2008; 29(3):109–115. doi:10.1016/j.tips.2007.12.005.

Kovács G.L. Natriuretic peptides in alcohol withdrawal: central and peripheral mechanisms // Current Medical Chemistry. 2003; 10(23):2559–2576. doi:10.2174/0929867033456459.

Evsen L., Sugahara S., Uchikawa M., Kondoh H., Wu D.K. Progression of neurogenesis in the inner ear requires inhibition of Sox2 transcription by neurogenin1 and neurod1 // J Neurosci. 2013; 33(9):3879–3890. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4030-12.2013.

Roybon L., Mastracci T.L., Ribeiro D., Sussel L., Brundin P., Li J.Y. GABAergic differentiation induced by Mash1 is compromised by the bHLH proteins Neurogenin2, NeuroD1, and NeuroD2 // Cerebral Cortex. 2010; 20(5):1234–1244. doi:10.1093/cercor/bhp187.

9.2.2. Фармакогенетика баклофена

Баклофен (БКЛ) — ЛС, производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), миорелаксант центрального действия, который используется при терапии мышечной спастичности при патологиях спинного мозга, рассеянном склерозе, детском церебральном параличе, менингите и алкоголизме. БКЛ показан для лечения спастичности, его широкое использование легло в основу сбора информации о его безопасности и НР [1, 2]. Клинические эффекты препарата в основном выражены в снижении спастичности сгибателей-разгибателей, уменьшением моно- и полисинаптических рефлексов и гиперрефлексией сфинктера [3]. Наблюдалось, что БКЛ также обладает обезболивающим/антиноцицептивным действием [1]. К этому эффекту развивается быстрая толерантность, что ограничивает его применение в качестве обезболивающего средства. БКЛ также был опробован в терапии психических расстройств, результаты исследований оказались противоречивы [4]. Было обнаружено, что он эффективен в снижении выраженности тревоги у пациентов, страдающих паническими расстройствами [5], посттравматическим стрессовым расстройством [6] и расстройствами, вызванными употреблением алкоголя [7], а также снижает частоту приступов переедания у женщин, страдающих булимией [8]. БКЛ не вызывал каких-либо эффектов у пациентов, страдающих шизофренией [9, 10]. БКЛ также был протестирован с многообещающими результатами при лечении других расстройств, таких как кластерные головные боли [11], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [12], хронические икоты [13] и кашель [14].

Во Франции БКЛ в высоких дозах, до 300 мг/день, стал широко распространенным лекарством, применяемым при алкогольной зависимости [15]. Как врачи общей практики, так и наркологи могут назначать БКЛ как при абстиненции, так и для снижения потребления алкоголя [16]. В 2014 году БКЛ был официально утвержден во Франции в качестве ЛС второй линии, применяемым для предотвращения рецидивов у пациентов с алкогольной зависимостью в дозах до 300 мг/сут [17]. Исторически БКЛ был разработан как ЛС для терапии эпилепсии швейцарским химиком Генрихом Кеберле в 1962 г. Его терапевтическое действие при эпилепсии не было продемонстрировано, однако было отмечено уменьшение спастичности у пациентов, принимающих БКЛ [14].

НР перорального приема БКЛ, как правило, незначительны и кратковременны, и БКЛ считается препаратом с хорошей переносимостью. При пероральном приеме частота НР колеблется от 10 до 75% [2]. Наиболее распространенные НР включают седативный эффект или сонливость, чрезмерную слабость и головокружение. Симптомы редко бывают выраженными и часто проходят или исчезают при продолжении терапии. Они зависят от дозы (обычно появляются в дозах выше 60 мг в день) и могут быть сведены к минимуму путем начала лечения в низкой дозе и постепенного титрования в сторону увеличения [2]. Поскольку БКЛ преимущественно выводит-

ся почками, пациенты с нарушенной функцией почек подвергаются особому риску накопления даже при терапии малыми дозами [18, 19].

Механизм действия

БКЛ является агонистом ГАМК-Б-рецепторов и структурно представляет собой 4-хлорфенил-ГАМК [20]. БКЛ представляет собой рацемическую смесь и действует на рецепторы ГАМК в ЦНС, препятствуя высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров, таких как глутамат и аспартат, путем ингибирования поглощения кальция, необходимого для их высвобождения [21,22]. БКЛ действует на чувствительные к бикукуллину ГАМК-А рецепторы, которые широко распространены в ЦНС; активность этих рецепторов вызывает НР, особенно летаргию. БКЛ, вероятно, оказывает терапевтическое действие при спастичности через L-энантиомер, который действует на нечувствительные к бикукуллину рецепторы ГАМК-Б [23,24]. БКЛ не оказывает прямого влияния на скелетную мускулатуру [20].

Лекарственные формы

БКЛ доступен для перорального приема в виде таблеток с дозировкой действующего вещества 10 и 25 мг, выпускается под торговым названием «Баклосан», а также для интратекального применения в виде раствора с содержанием действующего вещества 0,5мг/мл, выпускающегося под торговым названием «Лиорезал». Начальная доза БКЛ составляет 5-15 мг/сут, которая делится на один или три приема, а затем дозу препарата увеличивают на 5 мг каждые три дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза БКЛ для взрослых составляет 60-75 мг/сут. Более высокие суточные дозы БКЛ, до 100 мг/сут, следует назначать только пациентам в стационаре [25].

Фармакокинетика

БКЛ может быть более эффективным, если его вводить интратекально. Уровни БКЛ в спинномозговой жидкости после перорального введения, как правило, составляют менее 12 нг/мл [26]. Установлено, что у пациентов, получающих постоянную интратекальную инфузию 400 пг/сут, уровни БКЛ в СМЖ составляют 380 нг/мл - примерно в 30 раз выше, чем уровни, достигнутые после перорального приема [27]. БКЛ при пероральном приеме быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Пиковая концентрация в ПК наступает через 1–3 часа после приема внутрь. БКЛ проникает через ГЭБ, и концентрации в СМЖ составляют около 12% от концентрации в ПК. Связывание с белками ПК составляет около 30% [28]. БКЛ слабо элиминируется печеночным метаболизмом (менее 20% пероральной дозы), что приводит к выработке двух неактивных метаболитов: дезаминированной и глюкуронидной форм БКЛ [29]. Период полувыведения БКЛ составляет приблизительно 5 часов [30]. Этот период может увеличиться до 35 часов при передозировке. Приблизительно от 70 до 80% дозы выводится с мочой в основном в виде неизмененного ЛС [31].

Фармакогенетика

Ген *GABBR1* ГАМК-рецепторы экспрессируются на дофаминергических и ГАМКергических нейронах и являются метаботропными, связываются с G-белками и модулируют синаптическую передачу через внутриклеточные эффекторные системы [34]. Посмертные исследования мозга людей с алкогольной зависимостью продемонстрировали подавление экспрессии гена субъединицы-1 гена GABAB-рецептора (*GABBR1*) [35]. Показано, что у носителей генотипа CC наблюдается большая частота рецидива при приеме БКЛ, чем у носителей альтернативных генотипов [32] (табл. 1).

Таблица 1

Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности БКЛ

Продукт	Ген	Вариант	Результат	Источник
ГАМК-рецептор-1	*GABBR1*	rs29220	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии	32
Белок рецептора сульфонилмочевины-2	*ABCC9*	rs11046232	Носительство генотипа AT ассоциировано с 2-х кратным увеличением клиренса БКЛ	33
Янтарная полу-альдегид-дегидрогеназа	*ALDH5A1*	rs807515	У носителей аллели Var клиренс БКЛ вдвое меньше	

Ген *ABCC9* (также известный как *SUR2*) расположен на хромосоме 12p12.1 и кодирует трансмембранный белок из 1549 аминокислот. Белок ABCC9 является частью АТФ-чувствительного комплекса калиевых каналов; функциональный комплекс, которого состоит из четырех субъединиц калиевого канала (KCNJ8 (также известный как Kir6.1) или KCNJ11 (также известный как Kir6.2)) и четырех регуляторных субъединиц ABCC9 [36, 37]. ОНВ rs11046232 гена *ABCC9* является интронным. Сообщается, что он принадлежат к гаплотипу 4-ОНВ, который включает интронные варианты гена *ABCC9*: rs2900492, rs4148649 и rs4762865. Этот гаплотип встречается с большей частотой (приблизительно 4%) у лиц с более выраженной ортостатической гипотензии по сравнению с людьми, у которых наблюдается гораздо меньшее постуральное изменение артериального давления (частота ~ 1%) [38]. Показано, что носительство ОНВ гена *ABCC9* rs11046232 (гетерозиготный генотип AT по сравнению с гомозиготным TT) было ассоциировано с 2-кратным увеличением перорального клиренса БКЛ [33].

Ген *ALDH5A1* кодирует митохондриальную НАД(+)-зависимую янтарную полуальдегиддегидрогеназу, которая является ферментом, участвующим в катаболизме ГАМК. Редкие кодирующие и некодирующие замены в гене *ALDH5A1* приводят к аутосомно-рецессивному метаболическому расстройству, которое характеризуется накоплением ГАМК и 4-гидроксибутириновой кислоты, что приводит к нескольким неврологическим расстройствам от умеренной до тяжелой степени, включая умственную отсталость, атаксию и судороги [39]. У носителей генотипа с по меньшей мере одним аллельным вариантом Var ОНВ rs807515 гена *ALDH5A1* регистрировался клиренс БКЛ, который примерно вдвое меньше, чем у носителей генотипа Ref/Ref [33].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Bowery N.G. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit // Current Opinion in Pharmacology. 2006; 6(1):37–43. doi: 10.1016/j.coph.2005.10.002

Dario A., Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity // Drug Safety. 2004; 27(11):799–818. doi: 10.2165/00002018-200427110-00004

Abbruzzese G. The medical management of spasticity // European Journal of Neurology. 2002; 9(1):30–34. PMID: 11918647

Cryan J.F., Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression // Trends in Pharmacological Sciences. 2005; 26(1):36–43. doi: 10.1016/j.tips.2004.11.004

Breslow M.F., Fankhauser M.P., Potter R.L., Meredith K.E., Misiaszek J., Hope D.G. Jr. Role of gamma-aminobutyric acid in antipanic drug efficacy // The American Journal of Psychiatry. 1989; 146(3):353–356. doi: 10.1176/ajp.146.3.353

Drake R.G., Davis L.L., Cates M.E., Jewell M.E., Ambrose S.M., Lowe J.S. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder // The Annals of Pharmacotherapy. 2003; 37(9):1177–1181. doi: 10.1345/aph.1C465

Krupitsky E.M., Burakov A.M., Ivanov V.B., Krandashova G.F., Lapin I.P., Grinenko A.J., Borodkin Y.S. Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients // Drug and Alcohol Dependence. 1993; 33(2):157–163. doi: 10.1016/0376-8716(93)90057-w

Broft A.I., Spanos A., Corwin R.L., Mayer L., Steinglass J., Devlin M.J., Attia E., Walsh B.T. Baclofen for binge eating: an open-label trial // The International Journal of Eating Disorders. 2007; 40(8):687–691. doi: 10.1002/eat.20434

Bigelow L.B., Nasrallah H., Carman J., Gillin J.C., Wyatt R.J. Baclofen treatment in chronic schizophrenia: a clinical trial // The American Journal of Psychiatry. 1977; 134(3):318–320. doi: 10.1176/ajp.134.3.318

Gulmann N.C., Bahr B., Andersen B., Eliassen H.M. A double-blind trial of baclofen against placebo in the treatment of schizophrenia // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1976; 54(4):287–293. doi: 10.1111/j.1600-0447.1976.tb00122.x

Hering-Hanit R., Gadoth N. The use of baclofen in cluster headache // Current Pain and Headache Reports. 2001; 5(1):79–82. PMID: 11252142

Orr W.C., Goodrich S., Wright S., Shepherd K., Mellow M. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial // Neurogastroenterology and Motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2012; 24(6):553–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01900.x

Burke A.M., White A.B., Brill N. Baclofen for intractable hiccups // The New England Journal of Medicine. 1988; 319(20):1354. doi:10.1056/NEJM198811173192016

Enna S.J., Blackburn T.P. GABAb Receptor Pharmacology – A Tribute to Norman Bowery // Advances in Pharmacology. 2010; 58:9–62. doi: 10.1016/S1054-3589(10)58021-9

Rolland B., Bordet R., Cottencin O. Alcohol-dependence: The current French craze for baclofen // Addiction. 2012; 107(4):848–849. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03752.x

Dupouy J., Fournier J.P., Jouanjus E., Palmaro A., Poutrain J.C., Oustric S., Lapeyre-Mestre M. Baclofen for alcohol dependence in France: Incidence of treated patients and prescription patterns - a cohort study // European Neuropsychopharmacology. 2014; 24(2):192–199. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.09.008

Agence Francaise du Medicament et des produits de sante. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le baclofene - Point d'information 2014. http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-lebaclofene-Point-d-information (Accessed 01/09/15)

Chen K.S., Bullard M.J., Chien Y.Y., Lee S.Y. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function // The Annals of Pharmacotherapy. 1997; 31(11):1315–1320. doi: 10.1177/106002809703101108

El-Husseini A., Sabucedo A., Lamarche J., Courville C., Peguero A. Baclofen toxicity in patients with advanced ne-

phropathy: proposal for new labeling // American Journal of Nephrology. 2011; 34(6):491–495. doi: 10.1159/000333247

Albright, A. L. Topical Review: Baclofen in the Treatment of Cerebral Palsy // Journal of Child Neurology. 1996; 11(2):77–83. doi:10.1177/088307389601100202

Zieglgansberger W., Howe J.R., Sutor B. The neuropharmacology of baclofen, in Mullller H,. Zierski J., Penn R.D. (eds): Local-Spinal Therapy of Spasticity // New York, Springer-Verlag. 1988,37-49. ISBN 978-3-642-72954-6

Dolphin A.C., Scott R.H. Inhibition of calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons by baclofen // British Journal of Pharmacology. 1986; 88(1):213-220. doi: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb09489.x

Price G.W., Wilkin G.P., Turnbull M.J., Bowery N.G. Are baclofensensitive GABAb receptors present on primary afferent terminals of the spinal cord? // Nature. 1984; 307(5946):71-74. doi: 10.1038/307071a0

Bowery N.G., Hill D.R., Hudson A.L., Doble A., Middlemiss D.N., Shaw J., Turnbull M. Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor // Nature. 1980; 283(5742):92-94. doi:10.1038/283092a0

Gerkin R., Curry S.C., Vance M.V., Sankowski P.W., Meinhart R.D. First-order elimination kinetics following baclofen overdose // Annals of Emergency Medicine. 1986; 15(7):843–846. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80388-2

Knutsson E., Lindblom U., Martensson A. Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in spastic paresis // Journal of the Neurological Sciences. 1974; 23(3):473-484. doi: 10.1016/0022-510x(74)90163-4

Muller H,. Zierski J., Dralle D. Pharmacokinetics of intrathecal baclofen, in Muller H., Zierski J., Penn R.D. (eds): Local-Spinal Therapy of Spasticity // New York, Springer-Verlag. 1988; 223-226.

Leisen C., Langguth P., Herbert B., Dressler C., Koggel A., Spahn-Langguth H. Lipophilicities of baclofen ester prodrugs correlate with affinities to the ATP-dependent efflux pump P-glycoprotein: relevance for their permeation across the blood-brain barrier? // Pharmaceutical reseatch. 2003; 20(5):772–8. doi: 10.1023 / A: 1023437603555

Sanchez-Ponce R.., Wang L.Q., Lu W., von Hehn J., Cherubini M., Rush R. Metabolic and Pharmacokinetic Differentiation of STX209 and Racemic Baclofen in Humans // Metabolites. 2012; 2(3):596-613. doi:10.3390/metabo2030596

Penn R.D., Kroin J.S. Long-term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity // Journal of Neurosurgery. 1987; 66(2):181-185. doi:10.3171/jns.1987.66.2.0181

He Y., Brunstrom-Hernandez J.E., Thio L.L., Lackey S., Gaebler-Spira D., Kuroda M.M. et al. Population pharmacokinetics of oral baclofen in pediatric patients with cerebral palsy // The Journal of Pediatrics. 2014; 164(5):1181-8. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.029

Morley K.C., Luquin N., Baillie A., Fraser I., Trent R.J., Dore G., et al. Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial // Addiction. 2018; 113(12):2205-2213. doi:10.1111/add.14373

McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., et al. Pharmacogenomic Variability of Oral Baclofen Clearance and Clinical Response in Children With Cerebral Palsy // PM&R. 2018; 10(3):235–243. doi:10.1016/j.pmrj.2017.08.441

Wang K. Genes associated with alcohol withdrawal. In: Patel AB, ed. Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition // Academic Press. 2015:247-259.

Enoch M.A., Zhou Z., Kimura M., Mash D.C., Yuan Q., Goldman D. GABAergic Gene Expression in Postmortem Hippocampus from Alcoholics and Cocaine Addicts; Corresponding Findings in Alcohol Naïve P and NP Rats // PLOS ONE. 2012; 7(1):29369. doi:10.1371/journal.pone.0029369

Babenko A.P., Bryan J. SUR domains that associate with and gate KATP pores define a novel gatekeeper // The Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(43):41577–41580. doi:10.1074/jbc.C300363200

Shi N.Q., Ye B., Makielski J.C. Function and distribution of the SUR isoforms and splice variants // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2005; 39(1):51–60. doi:10.1016/j.yjmcc.2004.11.024

Ellis J.A., Lamantia A., Chavez R., Scurrah K.J., Nichols C.G., Harrap S.B. Genes controlling postural changes in blood pressure: comprehensive association analysis of ATP-sensitive potassium channel genes KCNJ8 and ABCC9 // Physiological Genomics. 2010; 40(3):184-188. doi: 10.1152/physiolgenomics.00173.2009

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of N, the Practice Committee of the Child Neurology S., Delgado M.R., et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // Neurology. 2010; 74(4):336-343. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f

9.2.3. Фармакогенетика бупренорфина

Бупренорфин (БПФ) – полусинтетический опиоидный анальгетик, производное алкалоида тебаина, структурно и функционально схож с родственным наркотическим болеутоляющим Налбуфином. Препарат известен в РФ под торговым названием Бупранал. На территории РФ, для лечения зависимости от опиатов, этот препарат к применению не разрешен. В наркологической практике основным показанием к применению БПФ является терапия зависимости от опиоидов в первые дни абстинентного синдрома [1]. Для длительной терапии разработан комбинированный препарат на основе БПФ под торговым названием Субоксон, содержащий дополнительно налоксон в пропорции 4 к 1, соответственно. Данная комбинация обладает меньшим риском развития лекарственной зависимости по сравнению с БПФ [2]. БПФ также используют в качестве наркотического анальгетика при хроническом болевом синдроме (трансдермальные системы) [3]. Несмотря на то, что данная форма характеризуется замедленным высвобождением препарата, применение ее для лечения аддиктивных расстройств не рекомендуется. Для повыше-

ния комплаентности терапии и меньшего риска рецидивов существуют внутримышечные инъекции пролонгированного действия, требующие лишь ежемесячного введения [4]. В сочетании с самидорфаном или налтрексоном БПФ применяется при терапии зависимости от кокаина: в недавнем крупномасштабном клиническом исследовании препарат продемонстрировал высокую эффективность [5]. БПФ использовался для терапии абстинентного синдрома новорожденных, однако FDA лимитировало использование БНФ в неонатальной практике [6].

Наряду с метадоном (который также не разрешен к применению на территории РФ), БПФ является одним из наиболее часто используемых препаратов при детоксикации, краткосрочной и долгосрочной заместительной терапии опиоидной зависимости. В отечественной литературе упоминается, что БПФ является более безопасным аналогом метадона, имеющим меньший наркогенный потенциал, незначительное влияние на гемодинамику и замедленное развитие лекарственной толерантности [7]. Тем не менее, по данным систематического обзора 2017 г., БПФ и метадон показали как одинаковую эффективность, так и безопасность терапии, значительно не отличаясь частотой развития вышеперечисленных НР [8]. Тем не менее, применение БПФ ограничивает его стоимость: препарат дороже метадона более чем в 10 раз.

БПФ был создан группой исследователей из фармакологической компании Reckitt & Colman (сейчас Reckitt Benckiser) в результате 10 летней работы. Целью команды был синтез соединения из класса опиоидов «со структурой, значительно более сложной, чем у морфина, [которая] могла бы сохранить желаемые действия, одновременно избавившись от НР». В 1970-х была синтезирована молекула БПФ (17-(Циклопропилметил)- 7,8-дигидро-7- [(1S)-2-гидрокси-3,3-диметилбутил-2] −6-метокси-О-метил-6,14-этано-17- норморфина гидрохлорид). К 1978 г. БПФ был впервые запущен в производство (Великобритания), получив в ближайшее десятилетие широкое распространение во всем мире [9]. Среди НР для БПФ наиболее значимыми являются: угнетения дыхания (возникает реже, чем у ближайших аналогов при хроническом применении [10], оставаясь равной остальным аналогам в случае купирования острого болевого синдрома [11]), лекарственная зависимость, констипация, снижение либидо и угнетение функций высшей нервной деятельности [12]. Эффективность БПФ может значительно варьировать среди пациентов с зависимостью от опиоидов. Генетические различия могут объяснить гетерогенность в результатах терапии. Понимание взаимодействия между генетическим фоном и фармакотерапией может привести к более обоснованным решениям о стратегии терапии [13, 14].

Механизм действия

БПФ обладает сложным фармакологическим профилем, проявляя сродство к спектру изоформ рецепторов опиоидной нейротрансмиссии [15]. Для μ-опиоидных рецепторов (MOR) БПФ выступает в качестве парциального агониста. Препарат имеет высокую аффинность к MOR, активируя при этом рецептор только частично. Это свойство позволяет препарату действовать аналогично полным опиоидным агонистам при низких дозах (в основном у лиц, не страдающих опиоидной зависимостью), достигая плато при повышении дозировки, после чего дальнейшее увеличение типичных опиоидных эффектов (терапевтических или рекреационных) прекращается [16]. БПФ, таким образом, способен блокировать большинство MOR, способствуя явлению ускоренной абстиненции, у лиц, в фазе активного потребления опиодов. К κ- и δ-опиоидным рецепторам (KOR и DOR соответственно) БПФ проявляет полный антагонизм [17]. К рецептору опиоидного пептида ноцицептина (ORL-1) БПФ оказывает слабое сродство, расцениваемое как очень слабый частичный агонизм. Эта особенность может быть связана с отсутствием угнетения дыхания при передозировке препарата.

БПФ, по существу, можно рассматривать как неселективный, смешанный агонист-антагонист модулятор опиоидной нейротрансмиссии [18], действующий как слабый частичный агонист MOR, антагонист KOR, антагонист DOR, и очень слабый частичный агонист ORL-1. Хотя БПФ является частичным агонистом MOR, клинические исследования показали, что он действует как полный агонист в отношении анальгезии у людей, не страдающих от опиоидной зависимости [19]. И наоборот, БПФ ведет себя как частичный агонист MOR в отношении угнетения функций внешнего дыхания. Интересным генетическим фактором полной анальгетической активности БПФ является варианты сплайсинга MOR, связанных, как с экзоном 11-, так и с экзоном 1 [20].

БПФ обладает высокой аффинностью к ε-опиоидному рецептору, блокируя его при повышенных концентрациях в ПК [21]. Считается, что активные метаболиты БПФ не имеют клинически значимого влияния на ЦНС [19]. В отличие от других агонистов и/или антагонистов опиоидных рецепторов, БНФ слабо связывается с сигма-рецептором или практически не проявляет к нему аффинности [22]. БПФ также блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы через сайт связывания местных анестетиков. Данное

свойство лежит в основе его мощного местноанестезирующего эффекта [23]. Как и в случае с другими опиоидными ЛС, БПФ также действует как слабый агонист Toll-like рецептора 4 [24, 25].

Лекарственные формы

БПФ является полусинтетическим аналогом тебаина, как и его предшественник, хорошо растворим в воде. Лучшей растворимостью обладает его соль (БПФ-гидрохлорид). Препарат деградирует на свету [26]. Существуют формы для сублингвального, инъекционного (в/в и в/м) и трансдермального применения. В РФ можно встретить только первые две.

Фармакокинетика

После однократного сублингвального приема препарат быстро всасывается, биодоступность составляет примерно 30% [27], при интраназальном пути введения (чаще в рекреационных целях) – 48% [28]. В ПК БПФ находится в связанной с белками форме (~на 96%). Препарат метаболизируется в печени. Основными изоформами цитохрома Р450, принимающими участие в биотрансформации БПФ, являются CYP3A4 (также, вероятно, участвует CYP2C8). Данный фермент катализирует N-деалкилирование с образованием норБПФ. Глюкуронидация БПФ в основном осуществляется UGT1A1 и UGT2B7, а норБПФ - UGT1A1 и UGT1A3. Эти глюкурониды затем экскретируются главным образом с желчью. Период полувыведения БПФ составляет от 20 до 73 часов (в среднем 37 часов). Из-за характерного пути элиминации нет риска накопления БПФ у людей с почечной недостаточностью [29].

Одним из основных активных метаболитов БПФ является норБПФ, который, в отличие от самого препарата, является полным агонистом MOR, DOR и ORL-1 и частичным агонистом в KOR [30]. Тем не менее, по сравнению с БПФ, норБПФ обладает крайне низкой антиноцицептивной активностью (в 1/50 от исходной), однако заметно угнетает дыхание (в 10 раз активнее) [31]. Это может быть объяснено малой степенью проникновения норБПФ в ЦНС ввиду его высокого сродства к Р-гликопротеину [31]. В отличие от норБПФ, БПФ и его метаболиты глюкуронида незначительно транспортируются Р-гликопротеином. Глюкурониды БПФ и норБПФ также являются биологически активными и представляют собой основные активные метаболиты БПФ [32]. БПФ-3-глюкуронид обладает сродством к MOR, DOR и ORL-1 и не имеет сродства к KOR, обладает небольшим антиноцицептивным действием и не влияет на дыхание. НорБПФ-3-глюкуронид не имеет сродства к MOR или DOR, но связывается с KOR и ORL-1. Оказывает седативное действие, но не влияет на дыхательный центр.

Фармакогенетика

Показано, что дозировка и степень интоксикации принимаемого опиоида имеют значимую ассоциацию с генетическим полиморфизмом опиоидной, дофаминергической и серотонинергической систем [14]. Эффективность терапии может быть оценена на основании учета полиморфных вариантов следующих генов: мю- и дельта- опиоидных рецепторов (*OPRM1, OPRD1*), транспортеров серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3), цитохрома Р450 (*CYP3A4*) и УДФ-глюкуронил трансферазы (*UGT2B7, UGT1A1*). Эффективность терапии БПФ психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением опиоидов (OUD), широко разнится среди пациентов. Значительное число из них так и не достигают ремиссии. Так, по данным Fiellin и соавт., нелегальные опиоиды (героин, «уличные» производные фентанила, декстрометорфана и др.) обнаружены в 34–62% образцов мочи, собранных во время терапии БПФ или метадоном наркозависимых пациентов [33]. На данный момент существует несколько маркеров с высоким уровнем доказательности, позволяющим оценить риск рецидива и определить необходимую стратегию терапии, модулируя количество назначаемого препарата.

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии БПФ

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
δ-опиоидный рецептор	*OPRD1*	rs581111 NC_000001.11:g.28848861A>G	Носительство генотипа AA и AG ассоциировано с низкой эффективностью терапии OUD у женщин	34
			Носительство аллели A – нет ассоциации с эффективностью терапии OUD у мужчин	
			Носительство аллели G - нет ассоциации с эффективностью терапии OUD	13
		rs529520 NC_000001.11:g.28848434A>C	Носительство генотипа AA ассоциировано с низкой эффективностью терапии OUD	34
			Носительство аллели A – нет ассоциации с эффективность терапии OUD БПФ или метадоном у мужчин	
			Носительство аллели C - нет ассоциации с эффективностью терапии OUD	13
		rs678849 NC_000001.11:g.28818676C>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии OUD	
			Носительство аллели C – нет ассоциации с эффективность терапии OUD	
μ- опиоидный рецептор	*OPRM1*	rs1799971 NG_021208.2:g.34162A>G	Носительство генотипа AG и GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AA	35, 36
			Носительство генотипа GG - для аналгезии необходимы большие дозы препарата	37
			Носительство генотипа AA - для аналгезии необходимы меньшие дозы препарата	38
			Носительство генотипа AG ассоциировано с низкой эффективностью терапии[1]	39
			Носительство аллели G – нет ассоциации с анальгетической активностью[1]	40
			Носительство аллели A – нет ассоциации с анальгетической активностью[2]	41
Транспортер дофамина	*SLC6A3/ DAT1*	10-repeat (10R or 480 bp)	Носительство аллели 10R ассоциировано с низкой эффективностью терапии OUD	42
Транспортер серотонина	*SLC6A4*	SLC6A4 HTTLPR short form (S allele)/ long form (L allele)	Носительство генотипа SS ассоциировано с низкой эффективностью терапии OUD БПФ и метадоном по сравнению с носительством генотипов SL и LL	43
УДФ-глюкуронил-трансфераза	*UGT1A1*	UGT1A1*28 (TA)6/7TAA	Носительство аллели *28 – на 30% снижает активность глюкуронидации	44
	UGT2B7	rs7438135 NC_000004.12:g.69095621G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высокой (80%) скоростью глюкуронидации	

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Цитохром CYP3A4	*CYP3A4*	rs2740574 NG_054901.1:g.442C>T	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии[2]	41
			Носительство генотипа CT - нет ассоциации с терапевтическим ответом[2]	
		CYP3A4*1nX	Носительство генотипа *1/*1B - требует повышения суточной дозы БПФ (32 мг) для адекватной терапии OUD.	45
НД	*Расположен рядом с CREB1*	rs2952768 NC_000002.11:g.208494234T>C	Носительство генотипа CC - для аналгезии необходимы большие дозы препарата	46, 47

[1] Пациенты с болевым синдромом, обусловленным злокачественными неоплазиями
[2] Пациенты с болевым синдромом, обусловленным критической ишемией тканей

Гены *OPRD1 и OPRM1* Носительство полиморфных вариантов гена *OPRD1* способно значительно влиять на риск развития опиоидной зависимости. Выявлено, что носительство синонимичного варианта rs2234918 и не синонимичного варианта rs1042114 связано с риском развития зависимости от алкоголя и опиоидов у пациентов европеоидной популяции [48]. Носительство гаплотипа, содержащего те же кодирующие варианты и дополнительные четыре варианта (rs678849, rs2298896, rs12749204 и rs204076), также было связан с наркотической зависимостью [48]. Zhang et al. установили связь между носительством вариантов rs569356 (OHB, влияющего на промоторную активность OPRD1) и опиоидной зависимостью [49]. Носительство 3-х распространенных интронных вариантов (rs2236861, rs2236857 и rs3766951) было связано развитием зависимости от героина у американских европеоидов, хотя эти ассоциации оказались не значительными после коррекции (multiple testing) [50]. В австралийской когорте носительство rs2236857 было связано с зависимостью от героина, наряду с кластером гаплотипов, состоящим из rs2236857 и rs581111 [51]. В дополнение к этим ассоциациям с зависимостью от опиоидов, носительство интронного варианта OPRD1 (rs678849) также было связано с зависимостью от кокаина афроамериканской популяции [52]. Весьма небольшое количество исследований также проанализировали носительство полиморфных вариант гена *OPRD1* в отношении эффективности терапии БПФ OUD. Носительство полиморфного варианта rs678849 было в значительной степени ассоциировано с исходом лечения у афроамериканцев, которым был назначен БПФ: в указанной группе, носители генотипа CC характеризовались более частыми рецидивами в период терапии (24 недели), чем лица, имевшими генотип CT и TT [13]. Исследование выявило два интронных OHB (rs581111 и rs529520), носительство которых предсказывало результат лечения у женщин, получавших БПФ. У женщин с генотипами AA или AG (rs581111) исход терапии был значительно хуже, чем у женщин с генотипом GG. Женщины с генотипом AA (rs529520) имели значительно худший результат терапии, чем женщины с генотипом CC. При это у мужчин значимых ассоциаций обнаружено не было [34].

Ассоциативные исследования, посвященные полиморфным вариантам OPRM1, в наркологии имеют весьма ограниченное применение. Тем не менее, эффективность анальгезии, зависящая от носительства ряда полиморфных вариантов, указанных в таблице 1, может играть роль в прогнозировании купирования болевого синдрома при опиоидной абстиненции. Более того, перспективным является вопрос адекватной постоперационной аналгезии и аналгезии при хроническом болевом синдроме, обусловленном злокачественной неоплазией, у пациентов, страдающих опиоидной зависимостью. Так, эмпирический подбор наркотического анальгетика оказывается неудовлетворительным среди указанной группы лиц. Фармакогенетический анализ чувствительности MOR к БПФ в этом случае способен значительно повысить качество терапии [40].

Гены *SLC6A3/DAT и SLC6A4* Ряд исследований, имеющих целью дифференциацию респондеров и нон-респондеров на заместительную терапию среди зависимых от героина пациентов, на данный момент остается без убедительных результатов. В частности, предварительные фармакогенетические данные предсказывают эффективность лечения при психических расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. При этом имеются единич-

ные исследования ассоциации эффективности терапии БПФ с вариантами генов, влияющих на функцию дофаминергической и серотонинергической систем (табл. 1).

В исследовании Gerra G. и соавт., участвовали пациенты (европеоиды), проходившие поддерживающую терапию БПФ. Лица, не отвечающие на прием БПФ, были выявлены с учетом раннего прекращения приема препарата, постоянного употребления героина, серьезных поведенческих расстройств и отклонений от курса терапии в течение 6-месячного периода. Интересным является тот факт, что авторы не выявили значимой ассоциации между респондентами и нон-респондентами в отношении носительства ОНВ *OPRK1* 36 G>T. В то же время, носительство полиморфного варианта гена дофаминового транспортера (*SLC6A3/DAT1*) - аллель 10R, встречалось намного чаще у нон-респондеров, чем у респондеров, тогда как частота других аллелей (6, 7 и 11) была выше у респондеров, чем у лиц не имевших терапевтического ответа. Результаты исследования позволяют предположить, что носительство вариантов гена *SLC6A3*, в частности аллели 10R, о которой ранее сообщалось при личностных и поведенческих расстройствах, способен влиять на эффекты БПФ-индуцированного высвобождения дофамина, модуляция которого происходит через μ и ϰ-опиоидные рецепторы, и, вероятно, оказывать таким способом влияние на аддиктивное поведение [42].

В контексте психических расстройств при OUD особый интерес представляет генетический полиморфизм серотонинергической нейтротрансмиссии. В недавних исследованиях было показано, что генотип 5-HTTLPR (*SLC6A4*) был ассоциирован с частотой и временем наступления рецидива (результат получен при объединении групп метадона и БПФ/налоксона). При анализе наиболее значимые варианты, связанных с частотой рецидива, установлено, что носительство генотипа S/S *SLC6A4* (5-HTTLPR) ассоциировано с его большим риском. Аналогичные ассоциации были получены для носительства генотипа Val/Val *COMT* (Val158Met rs4860) Авторы делают вывод, аналогичный предыдущим: носительство функциональных полиморфных вариант, связанные с уровнями синаптического дофамина или серотонина, может предсказать риск рецидива во время лечения метадоном и БПФ. Пациентам с генотипом S/S 5-HTTLPR *SLC6A4* и Val/Val *COMT* (Val158Met) может потребоваться дополнительное методы для повышения эффективности терапии [43].

Гены *UGT1A1 и URT2B7* В печени БПФ и норБПФ подвергается УДФ-глюкуронидации, при этом конъюгированные метаболиты обладают некоторой фармакологической активностью. Зависимость активности конъюгации БПФ от носительства полиморфных вариантов генов до сих пор остается малоизученной. На модели микросом человека in vitro показано, что среди шести протестированных печеночных изоформ UGT только *UGT1A1*, *UGT1A3* и *UGT2B7* метаболизируют БПФ и норБПФ, в этом случае на *UGT1A1* и *UGT2B7* приходилось примерно 10 и 41% глюкуронидации БПФ, соответственно. Промоторный вариант *UGT1A1* (TA)6/7TAA или *UGT1A1**28 был ассоциирован со сниженной скоростью глюкуронидации БПФ (~на 30%). Присутствие варианта промотора *UGT2B7* rs7438135 (NC_000004.12:g.69095621G>A), наоборот, приводило к повышенной скорости глюкуронидации (в среднем + 80%) и к значительному более высокому уровню глюкуронидации у «не носителей» (но не у «носителей») аллели *UGT1A1** 28. Данное исследование представляет собой функциональную основу для дальнейших клинических фармакогенетических работ [44].

Ген *CYP3A4* Межиндивидуальные генетические различия в метаболизме БПФ могут приводить к непостоянному ответу на лечение, в результате чего некоторые пациенты демонстрируют недостаточный терапевтический эффект и связанный с этим повышенный риск рецидива. В 2017 году был описан клинический случай: при суточной дозе 24 мг БПФ (максимальная рекомендуемая суточная доза) пациент сообщал о постоянном дискомфорте и недостаточном терапевтическом эффекте. Фармакогенетическое тестирование показало, что пациент обладает фенотипом сверхбыстрого метаболизатора по цитохрому CYP3A4, что, соответственно, требует назначение более высокой суточной дозы БПФ (32 мг) для адекватного лечения OUD. После коррекции дозировки, пациент продемонстрировал снижение числа рецидивов [45].

Принципиально, фармакокинетические результаты, полученные для применения БПФ в качестве анальгетика [41], могут быть интерпретированы в наркологической практике, учитывая влияние носительства ОНВ *CYP3A4* на общий уровень БПФ и его метаболитов в ПК. Тем не менее, для клинического применения при OUD проблема фармакогенетических аспектов фармакокинетики БПФ требует дальнейшее изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., & Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane database of systematic reviews, (2). doi:10.1016/s0149-2918(03)90019-1

2. Bell J., Byron G., Gibson A., Morris A. A pilot study of buprenorphine—naloxone combination tablet (Suboxone®) in treatment of opioid dependence // Drug and Alcohol Review. 2004; 23(3): 311-317. doi:10.1080/09595230412331289473

3. Sittl R., Griessinger N., Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clinical therapeutics. 2003; 25(1): 150-168. doi:10.1016/s0149-2918(03)90019-1.

4. Aschenbrenner D.S. New Route for Buprenorphine Administration // AJN The American Journal of Nursing. 2018; 118(4): 23. doi.org/10.1097/01.naj.0000532074.85833.b4.

5. Ling W., Hillhouse M.P., Saxon A.J., Mooney L.J., Thomas C.M., Ang A. et al. Buprenorphine+ naloxone plus naltrexone for the treatment of cocaine dependence: the Cocaine Use Reduction with Buprenorphine (CURB) study // Addiction. 2016; 111(8): 1416-1427. doi:10.1111/add.13375.

6. Kraft W.K., Gibson E., Dysart K., Damle V.S., Larusso J.L., Greenspan J.S. et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial // Pediatrics. 2008; 122 (3): e601–7. doi:10.1542/peds.2008-0571.

7. Руководство по аддиктологии / Под ред. проф. В. Д. Менделевича // Санкт-Петербург: Речь, 2007. — 768 с. ISBN 5-9268-0543-0

8. Gowing L., Ali R., White J.M., Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 2: CD002025. doi:10.1002/14651858.CD002025.pub5.

9. Campbell N.D., Lovell A.M. The history of the development of buprenorphine as an addiction therapeutic // Annals of the New York Academy of Sciences. 2012; 1248 (1): 124–139. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06352.x.

10. Dahan A., Yassen A., Romberg R., Sarton E., Teppema L., Olofsen E., Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia // BJA: British Journal of Anaesthesia, 2006; 96(5): 627-632. doi:10.1093/bja/ael051.

11. White L.D., Hodge A., Vlok R., Hurtado G., Eastern K., Melhuish T.M. The efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // British Journal of Anaesthesia. 2017; 120 (4): 668–678. doi:10.1016/j.bja.2017.11.086.

12. Budd K., Raffa R.B. Buprenorphine – The unique opioid analgesic // Thieme, 2003. ISBN 3-13-134211-0

13. Crist R.C., Clarke T.K., Ang A., Ambrose-Lanci L.M., Lohoff F.W., Saxon A.J. et al. An Intronic Variant in OPRD1 Predicts Treatment Outcome for Opioid Dependence in African-Americans // Neuropsychopharmacology. 2014; 39(4): 1039. doi: 10.1038/npp.2013.99.

14. Crist R.C., Phillips K.A., Furnari M.A., Moran L.M., Doyle G.A., McNicholas L.F. et al. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African–Americans with opioid use disorder // The pharmacogenomics journal. 2019; 19(3): 260. doi:10.1038/s41397-018-0065-x.

15. Khroyan T.V., Wu J., Polgar W.E., Cami-Kobeci G., Fotaki N., Husbands S.M. BU08073 a buprenorphine analogue with partial agonist activity at μ-receptors in vitro but long-lasting opioid antagonist activity in vivo in mice // Br. J. Pharmacol. 2015; 172 (2): 668–80. doi:10.1111/bph.12796.

16. Lutfy K., Cowan A. Buprenorphine: A Unique Drug with Complex Pharmacology // Current Neuropharmacology. 2004; 2(4): 395–402. doi:10.2174/1570159043359477.

17. Benzon H., Raja N., Fishman S.M., Liu S.S., Cohen P.P. Essentials of Pain Medicine E-Book // Elsevier Health Sciences, 2017. – 382 p. ISBN 9780323445412.

18. Jacob J.J., Michaud G.M., Tremblay E.C. Mixed agonist-antagonist opiates and physical dependence // Br J Clin Pharmacol. 1979; 7(3): 291S–296S. doi:10.1111/j.1365-2125.1979.tb04703.x.

19. Coller J.K., Christrup L.L., Somogyi A.A. Role of active metabolites in the use of opioids // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2009; 65 (2): 121–39. doi:10.1007/s00228-008-0570-y.

20. Grinnell S., Majumdar S., Ansonoff M., Pintar J., Pan Y. X., Pasternak G. Buprenorphine analgesia requires exon 11-associated mu opioid receptor splice variants (659.11) // The FASEB Journal. 2014; 28(1): 659-11. doi:10.1002/syn.21914.

21. Mizoguchi H, Wu HE, Narita M, et al. Antagonistic property of buprenorphine for putative epsilon-opioid receptor-mediated G-protein activation by beta-endorphin in pons/medulla of the mu-opioid receptor knockout mouse // Neuroscience. 2002; 115 (3): 715–21. doi:10.1016/s0306-4522(02)00486-4.

22. Harold E.D. Concepts of Chemical Dependency // Cengage Learning. 2014. – 149 -pp. ISBN 978-1-285-45717-8.

23. Leffler A., Frank G., Kistner K., Niedermirtl F., Koppert W., Reeh P.W., Nau C. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ-opioid receptor agonist buprenorphine // Anesthesiology. 2012; 116 (6): 1335–46. doi:10.1097/ALN.0b013e3182557917.

24. Hutchinson M.R., Zhang Y., Shridhar M., Evans J.H., Buchanan M.M., Zhao T. et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects // Brain Behav. Immun. 2010; 24 (1): 83–95. doi:10.1016/j.bbi.2009.08.004.

25. Khanna I.K., Pillarisetti S. Buprenorphine–an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain // Journal of pain research. 2015; 8(1): 859. doi:10.2147/jpr.s85951.

26. Larance B., Lintzeris N., Ali R., Dietze P., Mattick R., Jenkinson R. et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation // Drug and alcohol dependence. 2014; 136: 21-27. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.12.005.

27. Mendelson J., Upton R.A., Everhart E.T., Jacob P., Jones R. Bioavailability of sublingual buprenorphine // Journal of Clinical Pharmacology. 1997; 37 (1): 31–7. doi:10.1177/009127009703700106.

28. Eriksen J., Jensen N.H., Kamp-Jensen M., Bjarnø H., Friis P., Brewster D. The systemic availability of buprenorphine administered by nasal spray // J. Pharm. Pharmacol. 1989; 41 (11): 803–5. doi:10.1111/j.2042-7158.1989.tb06374.x.

29. Moody D.E., Fang W.B., Lin S.N., Weyant D.M., Strom S.C., Omiecinski C. Effect of Rifampin and Nelfinavir on the Metabolism of Methadone and Buprenorphine in Primary Cultures of Human Hepatocytes // Drug Metabolism and Disposition. 2009; 37 (12): 2323–2329. doi:10.1124/dmd.109.028605.

30. Yassen A., Kan J., Olofsen E., Suidgeest E., Dahan A., Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2007; 321 (2): 598–607. doi:10.1124/jpet.106.115972.

31. Brown S.M., Campbell S.D., Crafford A., Regina K, Holtzman M.J., Kharasch E.D. P-glycoprotein is a major determinant of norbuprenorphine brain exposure and antinociception // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012; 343 (1): 53–61. doi:10.1124/jpet.112.193433.

32. Brown S.M., Holtzman M., Kim T., Kharasch E.D. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active // Anesthesiology. 2011; 115 (6): 1251–60. doi:10.1097/ALN.0b013e318238fea0.

33. Fiellin D.A., O'Connor P.G., Chawarski M., Pakes J.P., Pantalon M.V., Schottenfeld R.S. Methadone maintenance in primary care: a randomized controlled trial // JAMA. 2001; 286: 1724–1731. doi:10.1001/jama.286.14.1724.

34. Clarke T.K., Crist R.C., Ang A., Ambrose-Lanci L.M., Lohoff F.W., Saxon A.J. et al. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females. The pharmacogenomics journal. 2014; 14(3): 303. doi:10.1038/tpj.2013.30.

35. Matic M., Jongen J.L., Elens L., de Wildt S.N., Tibboel D., Sillevis Smitt P.A., van Schaik R.H. Advanced cancer pain: the search for genetic factors correlated with interindividual variability in opioid requirement // Pharmacogenomics. 2017; 18(12): 1133-1142. doi:10.2217/pgs-2017-0060.

36. Landau R., Kern C., Columb M.O., Smiley R.M., Blouin J.L. Genetic variability of the μ-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. Pain. 2008; 139(1): 5-14. doi:10.1016/j.pain.2008.02.023.

37. Walter C., Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A> G genetic variant for pain treatment // Pain. 2009; 146(3): 270-275. doi:10.1016/j.pain.2009.07.013.

38. Choi S.W., Lam D.M., Wong S.S., Shiu H.H., Wang A.X., Cheung C.W. Effects of Single Nucleotide Polymorphisms on Surgical and Postsurgical Opioid Requirements // The Clinical journal of pain. 2017; 33(12): 1117-1130. doi:10.1097/AJP.0000000000000498.

39. De Capraris A., Cinnella G., Marolla A., Salatto P., Da Lima S., Vetuschi P. et al. Micro opioid receptor A118G polymorphism and post-operative pain: opioids' effects on heterozigous patients // International journal of immunopathology and pharmacology. 2011; 24(4): 993-1004. doi:10.1177/039463201102400417.

40. Klepstad P., Fladvad T., Skorpen F., Bjordal K., Caraceni A., Dale O. et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients // Pain. 2011; 152(5): 1139-1145. doi:10.1016/j.pain.2011.01.040.

41. Blanco F., Muriel C., Labrador J., Gonzalez-Porras J.R., Gonzalez-Sarmiento R., Lozano, F. S. Influence of UGT 2B7, CYP 3A4, and OPRM 1 gene polymorphisms on transdermal buprenorphine pain control in patients with critical lower limb ischemia awaiting revascularization // Pain Practice. 2016; 16(7): 842-849. doi:10.1111/papr.12343.

42. Gerra G, Somaini L, Leonardi C, Cortese E, Maremmani I, et al. Association between gene variants and response to buprenorphine maintenance treatment // Psychiatry Res. 2014; 215: 202–207. doi:10.1016/j.psychres.2013.11.001.

43. Crist R.C., Li J., Doyle G.A., Gilbert A., Dechairo B.M., Berrettini W.H. Pharmacogenetic analysis of opioid dependence treatment dose and dropout rate // The American journal of drug and alcohol abuse. 2018; 44(4): 431-440. doi:10.1080/00952990.2017.1420795

44. Rouguieg K., Picard N., Sauvage F.L., Gaulier J.M., Marquet P. Contribution of the different UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms to buprenorphine and norbuprenorphine metabolism and relationship with the main UGT polymorphisms in a bank of human liver microsomes // Drug Metabolism and Disposition. 2010; 38(1): 40-45. doi:10.1124/dmd.109.029546.

45. Ettienne E.B., Chapman E., Maneno M., Ofoegbu A., Wilson B., Settles-Reaves B. et al. Pharmacogenomics-guided policy in opioid use disorder (OUD) management: An ethnically-diverse case-based approach // Addictive behaviors reports. 2017; 6: 8-14. doi:10.1016/j.abrep.2017.05.001

46. Nishizawa D., Fukuda K., Kasai S., Hasegawa J., Aoki Y., Nishi A. et al. Genome-wide association study identifies a potent locus associated with human opioid sensitivity // Molecular psychiatry. 2014; 19(1): 55. doi:10.1038/mp.2012.164.

47. Yoshida K., Nishizawa D., Ichinomiya T., Ichinohe T., Hayashida M., Fukuda K. I., Ikeda K. Prediction formulas for individual opioid analgesic requirements based on genetic polymorphism analyses // PloS one. 2015; 10(1): e0116885. doi: 10.1371/journal.pone.0116885.

48. Zhang H., Kranzler H.R., Yang B.Z., Luo X., Gelernter J. The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk // Mol Psychiatry. 2008; 13: 531–543. doi:10.1038/sj.mp.4002035.

49. Zhang H., Gelernter J., Gruen J.R., Kranzler H.R., Herman A.I., Simen A.A. Functional impact of a single-nucleotide polymorphism in the OPRD1 promoter region. J Hum Genet. 2010; 55: 278–284. doi:10.1038/jhg.2010.22.

50. Levran O., Londono D., O'Hara K., Nielsen D.A., Peles E., Rotrosen J. et al. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study // Genes Brain Behav. 2008; 7: 720–729. doi:10.1111/j.1601-183x.2008.00410.x.

51. Nelson E.C., Lynskey M.T., Heath A.C., Wray N., Agrawal A., Shand F.L. et al. Association of OPRD1 polymorphisms with heroin dependence in a large case-control series // Addiction biology. 2014; 19(1): 111-121. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00445.x.

52. Crist R.C., Ambrose-Lanci L.M., Vaswani M., Clarke T.K., Zeng A., Yuan C. et al. Case-control association analysis of polymorphisms in the delta-opioid receptor, OPRD1, with cocaine and opioid addicted populations // Drug Alcohol Depend. 2012; 127: 122–128. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.06.023.

9.2.4. Фармакогенетика бупропиона

Бупропион (БПН) – моноциклический аминокетон, производное фенилэтиламина, относящееся к классу замещенных катинонов, атипичный антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина. БПН исключён из государственного реестра ЛС РФ с 2016 года и не может продаваться как ЛС в аптечной сети. В Европе и США, тем не менее, основным показанием к применению БПН в наркологической практике является те-

рапия зависимости от никотина (TUD) [1]. БПН является эффективным антидепрессантом в режиме монотерапии депрессивного расстройства [2] и может быть назначен в качестве ко-медикации при недостаточном ответе на СИОЗС первой линии [3]. Однако мета-анализ 2018 года не выявил достаточной доказательной базы для применения БПН в качестве антидепрессанта [4], рекомендовав препарат только для лекарственной терапии никотиновой зависимости, особенно в случае алкоголизма и депрессивных эпизодов в анамнезе [5]. БПН чаще всего назначается в качестве лекарственной поддержки при отказе от курения [6]. Препарат снижает выраженность тяги к никотину, ослабляя симптомы абстиненции [7]. В ряде исследований было выявлено, что БПН увеличивает вероятность отказа от курения примерно в 1,6 раза [6]. Эффективность БПН сравнима с никотин-заместительной терапией (НЗТ), но при этом менее эффективна, чем при использовании варениклина [7].

БПН был изобретен в 1969 году исследователем из Burroughs Wellcome. Патент на него был выдан в 1974 году (США) [8], а сам препарат одобрен в качестве антидепрессанта в 1985 году. В последующий год была зарегистрирована значительная частота эпилептических припадков при рекомендуемой производителем дозировке, что привело к снятию БПН с производства в 1986 году. Впоследствии было установлено, что риск развития судорог почти полностью зависит от принимаемой дозы, и в 1989 году БПН был вновь представлен на рынке со сниженной максимальной рекомендуемой суточной дозой.

В случае исключения жалоб, связанных с абстинентным синдромом, пациенты, получающие БПН, чаще всего выделяют следующие НР: сухость во рту, проблемы со сном, тревогу и головные боли [9]. Серьезной доза-зависимой НР является повышенный риск эпилептических припадков [10]. По сравнению с некоторыми другими антидепрессантами, он реже и в меньшей степени вызывает сексуальную дисфункцию и сонливость [11]. БПН способен привести к потере веса. Также данный препарат входит в список антидепрессантов, способных обострять суицидальное поведение. Хотя БПН и никотин-заместительная терапия являются эффективными методами лечения табачной зависимости, существует значительная межиндивидуальная вариабельность терапевтического ответа, вследствие этого у большинства зависимых от никотина, получающих усреднённый вариант терапии, возникают множественные рецидивы [12, 13].

Механизм действия

БПН снижает тягу к курению и облегчает симптомы никотиновой абстиненции, оказывая комплексное влияние на дофаминергическую, адренергическую и ацетилхолиновую нейротрансмиссию. БПН является неконкурентным антагонистом никотиновых рецепторов ацетилхолина (N-АЦХр) [14]. Известно, что БПН действует как неконкурентный антагонист рецепторов $\alpha3\beta2$, $\alpha3\beta4$, $\alpha4\beta2$ подтипов и, очень слабо, $\alpha7$ подтипа N-АЦХр [15]. Данные свойства, по-видимому, играют роль не только при отказе от курения, но и в редукции симптомов депрессии [16, 17]. Метаболиты БПН также действуют как неконкурентные антагонисты N-АЦХр, более того, гидроксиБПН, по-видимому, обладает к нему еще большим антагонизмом.

БПН оказывает антидепрессантную активность, избирательно ингибируя обратный захват дофамина и норадреналина [18]. Препарат также может стимулировать высвобождение норадреналина и дофамина из пресинаптической терминали нейронов. Основной метаболит, гидроксиБПН, обладает таким же действием, что и БПН, блокируя обратный захват норадреналина и дофамина, что пролонгирует действие препарата [18]. Было обнаружено, что препарат действует как высвобождающий агент дофамина и норадреналина, подобно другим соединениям из класса катинонов [19]. Однако метаболиты препарата присутствуют в организме в значительно большем количестве по сравнению с самим БПН (см. раздел фармакокинетика). Наиболее фармакологически значимым является основной метаболит БПН, гидроксиБПН, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (и, вероятно, его высвобождающий агент) и антагонист N-АЦХр, который в то же время не обладает значительным дофаминергическим действием. В терапевтически значимых концентрациях БПН и гидроксиБПН действуют как отрицательные аллостерические модуляторы рецептора серотонина 5-НТ3А [20]. Соответствующий этому клинический эффект до конца не ясен.

Лекарственные формы

В РФ зарегистрированных лекарственных форм БПН нет. В странах Европы и США препарат доступен в таблетированной форме (Wellbutrin). Существует форма с замедленным высвобождением препарата Wellbutrin XL (300 мг). Таблетки или капсулы содержат 150 и 300 мг солянокислой соли БПН (обычного и пролонгированного действия, соответственно).

Фармакокинетика

После однократного приема внутрь БПН быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет от 5 до 20%, в ПК препарат находится в связи с белками на 84% (БПН), 77% (гидроксиБПН), 42% (треогидроБПН) [21]. БПН метаболизируется в печени. Основным изоферментом цитохрома Р450, принимающим участие в биотрансформации, является CYP2B6 [22]. Сообщается о возможном вкладе в метаболизм CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19 изоформ [23]. БПН имеет несколько биологически активных метаболитов: R,R-гидроксиБПН, S,S-гидроксиБПН, трео-гидроБПН и эритро-гидроБПН, которые далее метаболизируются до неактивных и экскретируются с мочой. AUC основных метаболитов БПН в ПК в 16–20 раз превышают концентрации самого БПН. Как БПН, так и его основной метаболит гидроксиБПН, действуют в печени как мощные ингибиторы фермента CYP2D6, что необходимо учитывать при параллельном назначении других препаратов, в метаболизме которых участвует данная изоформа цитохрома [24].

CYP2B6 катализирует гидроксилирование БПН с образованием гидроксиБПН. Алкоголь, являясь индуктором CYP2B6, значительно влияет на скорость биотрансформации БПН. БПН метаболизируется в трео-гидроБПН при участии кортизонредуктазы [25]. Метаболический путь, ответственный за преобразование в эритро-гидроБПН, остается неясным. Метаболизм БПН значительно варьирует в зависимости от метаболического профиля пациента: клинически эквивалентные дозы БПН у лиц, принимающих одно и то же количество препарата, могут различаться в 5,5 раз, а период полувыведения колебаться в периоде 12–30 часа. Эффективные дозы гидроксиБПН могут отличаться в 7,5 раз (с T1/2 от 15 до 25 часов) [26, 27]. Исходя из этого, некоторые исследователи настоятельно рекомендуют мониторинг уровня БПН и гидроксиБПН в ПК [28]. Периоды полураспада эритрогидроБПН и трео-гидроБПН составляют примерно 23–43 часа и 24–50 часов соответственно. В 2016 году были выявлены еще 3 метаболита БПН, в биотрансформации которых участвует исключительно CYP2C19: 4'-OH-БПН, эритро-4'-OH-гидроБПН и трео-4›-OH-гидроБПН, - они составляют 24% дозы БПН, экскретируемого с мочой [29]. Сумма метаболитов препарата экскретируется преимущественно с мочой (~90%) и калом (~10%). 0.5% препарата выводится в неизменном виде [21].

Фармакогенетика

Результаты фармакогенетических исследований могут улучшить качество терапии путем выявления полиморфных вариантов генов, прогнозирующих терапевтический ответ, предоставляя тем самым для практикующих врачей рекомендации по выбору препарата или его оптимального количества. Для БПН характерен спектр серьезных дозозависимых НР и вместе с этим широко разнящиеся среди пациентов показатели фармакокинетики. В этом случае оценка метаболического профиля пациента способна значительно повысить качество терапии. В настоящее время основное внимание в фармакогенетических исследованиях уделяется вариантам следующих генов, выступающих в роли маркеров безопасности и эффективности терапии БПН:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики БПН (табл. 1): гены изоформ цитохрома Р450 (*CYP2B6, CYP2A6, CYP2C19*);

2. **Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии БПН** (табл. 2): гены дофаминового рецептора (*DRD1, DRD2/ANKK1*), рецептора ацетилхолина (*CHRNA5*), катехол-О-метил трансферазы (*COMT*), транспортёра серотонина (*SLC6A4*), белока полосы 4.1 мембраны эритроцита (*EPB41*), рецептора галанина-1 (*GALR1*).

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики БПН

Ген *CYP2B6* высоко полиморфен, причем CYP2B6*6 является наиболее распространенным аллельным вариантом [39]. Генотип, содержащий по крайней мере один аллель *CYP2B6*6*, выявлен примерно у 25%, 45%, 50% и 70% азиатов, европеоидов, афроамериканцев и коренных жителей Аляски, соответственно [40, 41, 42]. Другие распространенные варианты включают *4 (частота 2-4% у европеоидов и азиатов, но редко встречается у афроамериканцев) и *5 (10%, 5% и 1% у европеоидов, афроамериканцев и азиатов соответственно). носительство аллели *CYP2B6*18 обнаруживается исключительно у лиц африканского происхождения с частотой 4-7%.

Указанные ниже фармакокинетические исследования с различными генотипами были выполнены после однократной экспозиции БПН. Kirchheiner J. с соавторами показал, что носительство *CYP2B6*4 связано с ускоренным клиренсом БПН, однако влияния носительства *CYP2B6*6 на клиренс БПН исследовательская группа не выявила [22]. Позже, Loboz K. сообщил, что один из его пациентов, гомозиготный по *CYP2B6*6, имел замедленный метаболизм БПН по сравнению с индивидуумами, гомозиготными по распространенной аллели (*1) [43].

Исследования in vitro подтверждают то, что варианты *CYP2B6**6 ассоциированы с сниженной концентрацией соответствующей мРНК, самого белка и, далее, сниженной ферментативной активностью. Данный феномен, как считается, связан с аберрантным сплайсингом и потерей 4-6 экзонов [44]. Было замечено, что рекомбинантная экспрессия *CYP2B6**18 в клетках COS-1 приводит к заметному снижению экспрессии и активности БПНгидроксилазы (линия клеток была получена от обезьян) [45]. Тем не менее, для человеческой культуры клеток данные о влиянии *CYP2B6**18 на метаболизм БПН не известны.

В то время как исследования однократной экспозиции БПН указывают на генетические различия в метаболизме, обычный режим терапии при депрессии или отказе от курения характеризуется длительным режимом дозирования. Поэтому необходим анализ влияния генотипа на концентрации БПН и его метаболитов в режиме монотерапии. Benowitz N. с соавторами провели стратифицированное генотипом фармакокинетическое исследование, поставив целью сравнить концентрации БПН и его метаболитов в ПК в течение дня после недельного ежедневного приема таблетированной формы с замедленным высвобождением БПН (Wellbutrin XL). Исследование проводилось среди здоровых волонтеров с аллельным вариантом *CYP2B6**6 и без него [30]. Носительство аллелей *CYP2B6**6 и *18 было ассоциировано с ~33% снижением концентрации гидроксиБПН, без значительного влияния на плазменные концентрации БПН и других его метаболитов. Аналогичные ассоциации для носительства *6 и *18 аллелей были получены в ряду других исследований (табл. 1). Дальнейшие исследования, посвященные влиянию носительства аллели *6 на плазменные концентрации препарата и на эффективность терапии при TUD, показали отрицательный результат. Tomaz P. с коллегами выявил, что носительство аллели *6 не влияет на результаты терапии БПН в случае TUD, однако для носителей генотипа AA (rs2279343 или аллель *4) им была показана значимая ассоциация с терапевтическим ответом при тех же условиях [36]. В исследовании King D., носительство генотипа GG (rs8109525) также повышал эффективность терапии при TUD [12].

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики БПН

Белок	Ген	Вариант	Результат	Автор
Цитохром CYP2 B6	*CYP2B6*	*CYP2B6* аллели: *1 (дикий тип) *4 (rs 2279343, NG_007929.1:g.23060A>G) *5 (rs3211371, NG_007929.1:g.30512C>A) *6 (rs3745274, NG_007929.1:g.20638G>A и rs2279343, NG_007929.1:g.23060A>G) *18 (rs28399499, NG_007929.1:g.26018T>C) *22 (rs34223104, NG_007929.1:g.4926T>C)	Носительство аллели *6 ассоциировано со снижением концентрацию гидроксиБПН в ПК и значения соотношения гидроксиБПН/БПН[1] по сравнению с мажорный генотипом	30
			Носительство аллели *18 ассоциировано с низкой концентрацией гидроксиБПН в ПК[1]	
			Носительство аллели *4 – повышает значение клиренса[1]	22
			Носительство генотипа *1/*6 и *1/*18 – снижает активность метаболизма БПН при TUD по сравнению с генотипами *1/*1 и *1/*4 и *1/*5 и *1/*22 и *22/*22	31
			Носительство генотипа *6/*6 и *6/*18 - снижают активность метаболизма при TUD по сравнению с *1/*1 и *1/*4 и *1/*5 и *1/*22 и *22/*22	
			Носительство аллели *6 снижает активность метеболизма БПН	32
			Носительство аллели *6 снижает активность метеболизма БПН[1] по сравнению с мажорным генотипом	33
			Носительство генотипа *1/*22 повышает активность метаболизма БПН по сравнению с мажорным генотипом	34
			Носительство генотипа *6/*6 – снижает активность метаболизма БПН[1] по сравнению с мажорным генотипом	35
			Носительство генотипа *1/*4 и *4/*6 снижают активность метаболизма БПН[1] по сравнению с мажорным генотипом	
			Носительство генотипа *1/*6 и *6/*6 – повышают терапевтический ответ при TUD по сравнению с мажорным генотипом	
			Носительство аллели *6 – нет ассоциации с эффективностью терапии TUD	36
		*4 (rs 2279343)	Носительство генотипа AA – повышает терапевтически ответ при TUD по сравнению с AG + GG.	
		rs8109525 NC_000019.9:g.41491918A>G	Носительство генотипа GG – повышает эффективность терапии при TUD по сравнению с носительством генотипа AA и AG	12

Белок	Ген	Вариант	Результат	Автор
		*5 (rs3211371, NG_007929.1:g.30512C>A)	Носительство генотипа CT ассоциировано с высокой эффективностью терапии у женщин	37
			Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии у женщин по сравнению с носительством генотипа CC	
		*6 (rs3745274)	Носительство аллели T – нет ассоциации с терапевтическим ответом при TUD	36
		*6 (rs2279343)	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии TUD по сравнению с носительством генотипов AG + GG	
Цитохром CYP2A6	CYP2A6	rs4803381	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью терапии TUD	38
Цитохром CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 Аллели: *2 (rs4244285, NG_008384.3:g.24179G>A) *17 (rs12248560, NG_008384.3:g.4220C>A)	Носительство аллели *2 ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством аллели *1	23
			Носительство аллели CYP2C19*17 – нет ассоциации с фармакологическим воздействием БПН	

[1]Результат получен среди здоровых волонтеров

Ген *CYP2A6* Ферментативная активность *CYP2A6* является биомаркером скорости выведения никотина и связана с терапевтическим ответом на лечение никотиновой зависимости [46]. Носительство полиморфного варианта гена *CYP2A6* ассоциированы с межиндивидуальной гетерогенностью в метаболизме никотина, и так же способны влиять на поведение, связанное с табакокурением и его воздействием на организм [47]. В частности, Andrew W. Bergen и соавт. выявили, что носительство генотипа rs4803381 было ассоциировано с клиническим исходом терапии TUD БПН: в исследуемой выборке носители аллели T демонстрировали более выраженный ответ на получаемую терапию [38].

Ген *CYP2C19* Результаты, полученные в in vitro исследованиях, показали, что *CYP2C19* способен метаболизировать БПН. В исследовании Andy Z. и соавт. изучалось влияние носительства функциональных полиморфных вариантов гена *CYP2C19* на фармакокинетику и результаты монотерапии БПН. У здоровых волонтеров носительство аллели *CYP2C19**2 было ассоциирован с повышенными значениями AUC для БПН, но схожим для гидроксиБПН. Носительство аллели *CYP2C19**2 было также ассоциировано с повышенным уровнем треогидроБПН и эритрогидроБПН (AUC). Поправка на генотип *CYP2B6* не изменила этих ассоциаций, а варианты *CYP2C19* не изменили ценности оценки соотношения гидроксиБПН/БПН в качестве меры активности *CYP2B6*. В клиническом исследовании носительство генотипа *CYP2C19* не было связано с исходом терапии зависимости от никотина, подтверждая гипотезу, что ответ БПН опосредуется гидроксиБПН, который не метаболизируется *CYP2C19*. Andy Z. сообщает о первых доказательствах *in vivo* того, что снижение активности *CYP2C19* значительно увеличивает устойчивое воздействие самого БПН и его восстановительных метаболитов треогидроБПН и эритрогидроБПН. Эти фармакокинетические изменения не ассоциированы с различиями в эффективности БПН, однако могут влиять на выраженность НР и токсичность, связанные с БПН и его восстановленными метаболитами [23].

2. **Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии БПН**

Ген *CHRNA5* N-АЦХр (никотинчувствительный холинорецептор, н-холинорецептор) являются катионными каналами, активирующимися ацетилхолином, они экспрессируются в нервной системе, мышцах и легких. Эти рецепторы представляют собой пентамерные белки, состоящие из различных комбинаций субъединиц, называемых α1–10, β1–4, γ δ и ε. N-АЦХр являются

мишенями для терапевтических агентов при отказе от курения. Эффективность лекарственных методов лечения TUD все еще ограничена и значительно варьирует среди пациентов [66]. Эта изменчивость может быть обусловлена генетическими вариациями рецептора, так как в нескольких фармакогенетических исследованиях были обнаружены ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов субъединиц N-АЦХр и эффективностью фармакологической терапии зависимости от табакокурения [12, 13]. Были получены результаты, на основе которых появляется возможность предиктивно оценить эффективности терапии БПН, вареникли-ном и НЗТ. Тяжесть синдрома зависимости от никотина и воздержание от его потребления оценивались по количеству выкуриваемых сигарет в день (CPD) и выдыхаемого CO (eCO), как при исходном уровне, так и далее, до 12 месяцев. Проанализировано варианты генов, кодирующих субъединицы N-АЦХр: *CHRNA4*, *CHRNA5* и *CHRNB2*. В начале исследования как CPD, так и eCO были ассоциированы с 5 полиморфными вариантами в локусе *CHRNA5* (rs503464, rs55853698, rs55781567 и rs16969968). Носительство rs503464 варианта в 5'-UTR регионе *CHRNA5* также было ассоциировано с кратко-, средне- и долгосрочным ответами на терапию. Однако после коррекции (multiply testing) только ассоциации при среднесрочной оценке оставались значимыми (табл. 2) [58].

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии БПН

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор D1	DRD1	rs2168631 NC_000005.9:g.174876002G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью при TUD по сравнению с носительством аллели G	48
		rs11746641 NC_000005.9:g.174866091T>G	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью при TUD по сравнению с носительством аллели T	
		rs11749035 NC_000005.9:g.174883052C>T	Носительство аллели T ассоциировано с высокой эффективностью при TUD по сравнению с носительством аллели C	
Рецептор D2	DRD2	rs1799732 NG_008841.1:g.4750dup	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью при TUD по сравнению с носительством генотипа G/del и del/del.	49
	DRD2/ ANKK1	DRD2 Taq1a A1/A2 rs1800497 NG_012976.1:g.17316G>A	Носительство генотипа A2/A2 ассоциировано с высокой эффективностью терапии	50, 51
			Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии у женщин по сравнению с носительством генотипа AA + AG	50, 52, 53
			Носительство генотипа AA и AG – нет ассоциации с эффективность терапии при TUD	36, 54
			Носительство аллели A – нет ассоциации с эффективностью терапии TUD по сравнению с G.	55
Катехол-О-метил трансфераза	COMT	rs165599 NG_011526.1:g.32519G>A rs737865 NG_011526.1:g.5859A>G	Носительство гаплотипа A/A ассоциировано с высокой эффективностью при TUD	56
Транспортёр серотонина	SLC6A4	5-HTTLPR L-аллель и S-аллель	Носительство генотипа LS и LL – ассоциировано с высокой эффективностью терапии TUD по сравнению с носительством генотипа SS	57
N-АЦХ рецептор α5	CHRNA5	rs503464 NG_023328.1:g.5035T>A	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	58
Белок полосы 4.1 мембраны эритроцита	EPB41	rs6702335 NG_013344.1:g.202648A>G	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии у мужчин с TUD по сравнению с носительством генотипа GG	59

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор Галанина-1	GALR1	rs2717162 NG_009223.1:g.11320T>C	Носительство генотипа CC и ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа TT	60
			Носительство генотипа CC и CT ассоциировано с высоким риском рецидива TUD	
Рецептор 5-HT2A	HTR2A	rs2770296 NC_000013.10:g.47440560C>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии[1]	61
Везикулярый транспортер моноаминов 2	SLC18A2	rs363226 NC_000010.10:g.119025212G>C	Носительство генотипа GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CG +CC[1]	
		rs363225 NC_000010.10:g.119024502C>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CT + TT[1]	
SAC1- подобная фосфатидилинозитид фосфатаза	SACM1L	rs2742417 NC_000003.11:g.45731451C>T	Носительство аллели T ассоциировано с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	62
		rs2742423 NC_000003.11:g.45733430A>G	Носительство аллели G с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
		rs2742390 NC_000003.11:g.45756722G>A	Носительство аллели A с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
		rs2251954 NC_000003.11:g.45731784T>C	Носительство аллели C с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
		rs1969624 NC_000003.11:g.45734818T>C	Носительство аллели T с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
		rs2742421 NC_000003.11:g.45732515T>G	Носительство аллели G с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
		rs2245705 NC_000003.11:g.45749722T>C	Носительство аллели C с низким риском развития сексуальной дисфункции при приеме препарата[1]	
Дофамин β-гидроксилаза	DBH	rs2873804 NG_008645.1:g.9160T>C	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CT + TT[1]	61
Ангиотензин-превращающий фермент	ACE	rs8075924 NC_000017.10:g.61582892C>T	Носительство генотипа TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CC + CT[1]	
FKBP-пролил изомераза 5	FKBP5	rs17614642 NG_012645.2:g.79440A>G	Носительство генотипа TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии с носительством генотипа CT	61

[1] При депрессивных расстройствах

Гены изоформ рецептора дофамина *(DRD1, DRD2/ANKK1)* Генетическая изменчивость белков, участвующих в нейротрансмиссии дофамина, является вероятной мишенью для фармакогенетических исследований зависимости от табака и соответствующего ей ответа на терапию БПН. Существует значительное количество данных, свидетельствующих о роли дофамина в психотропных эффектах никотина [63]. Кроме того, ингибирование обратного захвата дофамина является одним из возможных механизмов терапевтического воздействия БПН при TUD [14]. В соответствии с доказательствами значимой роли дофамина в развитии никотиновой зависимости установлено, что носительство варианта Taq1 A1 (*DRD2*) было ассоциировано с повышенной вероятностью появления симптомов абстиненции при отмене никотина [64] и сниженной вероятностью длительного воздержания от курения [65]. В частности, для монотерапии БПН в исследовании David S. и соавт., показано, что БПН эффективен при отказе от курения только у группы лиц с A2/A2 генотипом (rs1800497) [59]. Сопоставимые результаты для указанного гене-

тического варианта были получены в ряде последующих исследований (табл. 2).

Lerman G. и соавт. выявил ассоциацию с носительством генотипа rs1799732 (*DRD2* - 141C Ins/Del) и эффективностью терапии БПН: лучший ответ на БПН регистрировался у зависимых от никотина, гомозиготных по аллели G (InsC), по сравнению с носителями DelC аллели. Представленный результат был противоположен для никотин-заместительной терапии TUD. Эти результаты предполагают, что БПН может быть предпочтительным ЛС для зависимых от никотина, гомозиготных по аллели G (-141Ins) *DRD2*, тогда как никотин-заместительной терапии может быть более эффективна для носителей аллели Del C [49]. Lee W. с соавторами сообщает, что носительство аллелей A, G и T (rs11746641, rs2168631 и rs11749035, соответственно) *DRD1* имеют значимую ассоциацию с высокой эффективностью терапии БПН или НЗТ.

Ген *COMT* COMT принимает непосредственное участие в деградации дофамина, роль которого в никотиновой зависимости обсуждалась выше. Berrettini W. и соавторы провели плацебо-контролируемое исследование, результаты которого показали, что гаплотип *COMT* A/A (rs737865 и rs165599) может быть предиктором эффективности БПН. Пациенты, страдающие TUD и являющиеся носителями аллелей G в обоих ОНВ, имеют недостаточный терапевтический ответ на БПН. Однако, как сообщают авторы, малый размер выборки и ОНВ, вошедших в гаплотипный анализ, могут ограничивать интерпретацию полученных результатов [56]. Если представленные результаты исследования подтвердятся в дополнительных крупномасштабных клинических исследованиях, то можно будет использовать генотипирование *COMT* как надежный маркер для выявления пациентов, плохо реагирующих на лечение БПН при отказе от курения.

Ген *GALR1* Нейропептид галанин широко распространен в структурах ГМ и вовлечен в процесс обучения и памяти, пищевого поведения и зависимости [67]. Галанин модулирует мезолимбическую дофаминергическую нейротрансмиссию. Галанин, действуя через свои подтипы рецепторов, модулирует реакции вознаграждения и абстиненции у лиц, злоупотребляющих наркотическими веществами [68]. У мышей, у которых отсутствовал галанин, регистрировалось снижение чувствительности «системы вознаграждения» к приему никотина [69]. Галанин, опосредованно через *GALR1*, блокировал «систему вознаграждения» и изменял физиологические симптомы отмены никотина [70]. При трансляции этих доклинических испытаний два недавних исследования показали роль носительства полиморфных вариантов гена *GALR1* в никотин-зависимых фенотипах. У американцев европейского и африканского происхождения с зависимостью от никотина детектированы варианты гена *GALR1*, носительство которых было ассоциировано с осознанием степени тяжести собственной зависимости от никотина [70]. Обследование зависимых от никотина выявил значительную связь носительства *GALR1* (rs2717162) с ретроспективными сообщениями о тяге к табаку во время предыдущей попытки бросить курить [71]. Установлено, что при терапии БПН у зависимых от никотина европеоидов шансы успешного отказа от курения при носительстве минорной аллели (rs2717162) были значительно снижены [60].

Ген *EPB41* Носительство полиморфных вариант (rs12021667, rs12027267, rs6702335, rs12039988) гена *EPB41*, кодирующего белок полосы 4.1 мембраны эритроцита, было ассоциировано у мужчин с воздержанием от курения. Носительство полиморфных вариант гена каннабиноидного рецептора 1 (*CNR1*) (rs806365) у мужчин было ассоциировано с эффективностью терапии БПН: носители генотипа AA (rs6702335) имели лучший терапевтический ответ [59].

Остальные результаты, приведенные в таблице 2, в практике имеют ограниченное применение. Однако оценка эффективности терапии депрессивных симптомов у зависимых от никотина может быть полезным фактором, способствующим улучшению результатов при терапии TUD.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hurt R.D., Sachs D.P., Glover E.D., Offord K.P., Johnston J.A., Dale L.C. et aa. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation // New England Journal of Medicine. 1997; 337(17): 1195-1202. doi:10.1056/nejm199710233371703.

2. Jefferson J.W., Pradko J.F., Muir K.T. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations // Clinical therapeutics. 2005; 27(11): 1685-1695. doi:10.1016/j.clinthera.2005.11.011.

3. Erfurth A., Michael N., Stadtland C., Arolt V. Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients // Neuropsychobiology. 2002; 45(1): 33-36. doi:10.1159/000049259.

4. Monden R., Roest A.M., van Ravenzwaaij D., Wagenmakers E.J., Morey R., Wardenaar K.J., de Jonge P. The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews // Journal of Affective Disorders. 2018; 235: 393–398. doi:10.1016/j.jad.2018.04.040.

5. Hayford K.E., Patten C.A., Rummans T.A., Schroeder D.R., Offord K.P., Croghan I.T. et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism// The British Journal of Psychiatry. 1999; 174(2): 173-178. doi:10.1192/bjp.174.2.173.

6. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J., Cahill K., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 1(1): CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4.

7. Wu P., Wilson K., Dimoulas P., Mills E.J. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2006; 6: 300. doi:10.1186/1471-2458-6-300.

8. Mehta N.B. United States Patent 3,819,706: Meta-chloro substituted α-butylamino-propiophenones, 1974.

9. Masand P.S., Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine // Annals of Clinical Psychiatry. 2002; 14(3): 175-182. doi:10.3109/10401230209147454.

10. Davidson J. Seizures and bupropion: a review // The Journal of clinical psychiatry. 1989; 50(7): 256-261. doi:10.1097/00004714-199002000-00018.

11. Fava M., Rush A.J., Thase M.E., et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL // Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2005; 7 (3): 106–13. doi:10.4088/pcc.v07n0305.

12. King D.P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N.L., Bierut L.J., Conti DV. et al. Smoking Cessation Pharmacogenetics: Analysis of Varenicline and Bupropion in Placebo-Controlled Clinical Trials // Neuropsychopharmacology. 2011; 37(3): 641–50. doi:10.1038/npp.2011.232.

13. Kortmann G.L., Dobler C.J., Bizarro L., Bau C.H.D. Pharmacogenetics of smoking cessation therapy // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2009; 99B:n/a–n/a. doi:10.1002/ajmg.b.30978.

14. Ascher J.A., Cole J.O., Colin J.N., Feighner J.P., Ferris R.M. Fibiger H.C. et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity // The Journal of Clinical Psychiatry. 1995; 56 (9): 395–401. PMID 7665537.

15. Carroll F.I., Blough B.E., Mascarella S.W., Navarro H.A., Lukas R.J., Damaj M.I. Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders // Adv. Pharmacol. Advances in Pharmacology. 2014; 69: 177–216. doi:10.1016/B978-0-12-420118-7.00005-6.

16. Warner C., Shoaib M. How does bupropion work as a smoking cessation aid? // Addict Biol. 2005; 10(3): 219–31. doi:10.1080/13556210500222670.

17. Arias H.R. Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009; 41(11): 2098–108. doi:10.1016/j.biocel.2009.05.015.

18. Stahl S.M., Pradko J.F., Haight B.R., Modell J.G., Rockett C.B., Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor // Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2004; 6(4): 159–166. doi:10.4088/PCC.v06n0403.

19. Arias H.R., Santamaría A., Ali S.F. Pharmacological and neurotoxicological actions mediated by bupropion and diethylpropion // Int. Rev. Neurobiol. International Review of Neurobiology. 2009; 88: 223–55. doi:10.1016/S0074-7742(09)88009-4.

20. Pandhare A., Pappu A.S., Wilms H., Blanton M.P., Jansen M. The antidepressant bupropion is a negative allosteric modulator of serotonin type 3A receptors // Neuropharmacology. 2016; 113 (Pt A): 89–99. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.09.021.

21. Zyban 150 mg prolonged release film-coated tablets – Summary of Product Characteristics (SPC) // electronic Medicines Compendium. GlaxoSmithKline UK. 1 August 2013. Retrieved 22 October 2013.

22. Kirchheiner J., Klein C., Meineke I., Sasse J., Zanger U.M., Mürdter T.E. et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6 // Pharmacogenetics and Genomics. 2003; 13(10): 619-626. doi:10.1097/00008571-200310000-00005.

23. Zhu A.Z.X., Zhou Q., Cox L.S., Ahluwalia J.S., Benowitz N.L., Tyndale R.F. Gene Variants in CYP2C19 Are Associated with Altered In Vivo Bupropion Pharmacokinetics but Not Bupropion-Assisted Smoking Cessation Outcomes // Drug Metabolism and Disposition. 2014; 42(11): 1971–1977. doi:10.1124/dmd.114.060285.

24. Dwoskin L.P., Rauhut A.S., King-Pospisil K.A., Bardo M.T. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent // CNS Drug Rev. 2006; 12(3–4): 178–207. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00178.x.

25. Meyer A., Vuorinen A., Zielinska A.E., Strajhar P., Lavery G.G., Schuster D., Odermatt A. Formation of threohydrobupropion from bupropion is dependent on 11β-hydroxysteroid dehydrogenase // Drug Metabolism and Disposition. 2013; 41(9): 1671–8. doi:10.1124/dmd.113.052936.

26. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics // New York: McGraw-Hill Professional, 2010. ISBN 978-0-07-162442-8.

27. Hesse L.M., He P., Krishnaswamy S., Hao Q., Hogan K., von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Court M.H. Pharmacogenetic determinants of inter-individual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes // Pharmacogenetics. 2004; 14(4): 225–38. doi:10.1097/00008571-200404000-00002.

28. Preskorn S.H. Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring? // Psychopharmacol Bull. 1991; 27(4): 637–43. PMID 1813908.

29. Sager J.E., Choiniere J.R., Chang J., Stephenson-Famy A., Nelson W.L., Isoherranen N. Identification and Structural Characterization of Three New Metabolites of Bupropion in Humans // ACS Med Chem Lett. 2016; 7(8): 791–6. doi:10.1021/acsmedchemlett.6b00189.

30. Benowitz N.L., Zhu A.Z., Tyndale R.F., Dempsey D., Jacob P. Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state // Pharmacogenetics and genomics. 2013; 23(3): 135. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835d9ab0.

31. Zhu A.Z., Cox L.S., Nollen N., Faseru B., Okuyemi K.S., Ahluwalia J.S. et al. CYP2B6 and bupropion's smoking-cessation pharmacology: the role of hydroxybupropion // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012; 92(6): 771-777. doi:10.1038/clpt.2012.186.

32. Hesse L.M., He P., Krishnaswamy S., Hao Q., Hogan K., Moltke L.L. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes // Pharmacogenetics and genomics. 2004; 14(4): 225-238. PMID: 15083067.

33. Lv J., Hu L., Zhuo W., Zhang C., Zhou H., Fan L. Effects of the selected cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation // Pharmacogenetics and genomics. 2016; 26(2): 80-87. doi:10.1097/FPC.0000000000000190.

34. Zukunft J., Lang T., Richter T., Hirsch-Ernst K.I., Nussler A.K., Klein K. et al. A natural CYP2B6 TATA box poly-

morphism (–82T→ C) leading to enhanced transcription and relocation of the transcriptional start site // Molecular pharmacology. 2005; 67(5): 1772-1782. DOI: 10.1124/mol.104.008086.

35. Kharasch E.D., Crafford A. Common Polymorphisms of CYP2B6 Influence Stereoselective Bupropion Disposition // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019; 105(1): 142-152. doi:10.1002/cpt.1116.

36. Tomaz P.R.X., Santos J.R., Issa J.S., Abe T.O., Gaya P.V., Krieger J.E. et al. CYP2B6 rs2279343 polymorphism is associated with smoking cessation success in bupropion therapy // European journal of clinical pharmacology. 2015; 71(9): 1067-1073. doi:10.1007/s00228-015-1896-x.

37. Lerman C., Shields P.G., Wileyto E.P., Audrain J., Pinto A., Hawk L. et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment // Pharmacogenetics and genomics. 2002; 12(8): 627-634. PMID:12439223.

38. Bergen A.W., Michel M., Nishita D., Krasnow R., Javitz H.S., Conneely K.N. et al. Drug metabolizing enzyme and transporter gene variation, nicotine metabolism, prospective abstinence, and cigarette consumption // PLoS One. 2015; 10(7): e0126113. doi:10.1371/journal.pone.0126113.

39. Altman R. PharmGKB: a logical home for knowledge relating genotype to drug response phenotype.

40. Zanger U.M., Klein K., Saussele T., Blievernicht J., Hofmann M., Schwab M. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance // Pharmacogenomics. 2007; 8(7): 743–59. doi:10.2217/14622416.8.7.743.

41. Lee A.M., Jepson C., Hoffmann E., Epstein L., Hawk L.W., Lerman C. et al. CYP2B6 genotype alters abstinence rates in a bupropion smoking cessation trial // Biol Psychiatry. 2007; 62: 635–41. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.005.

42. Binnington M.J., Zhu A.Z., Renner C.C., Lanier A.P., Hatsukami D.K., Benowitz N.L. et al. CYP2A6 and CYP2B6 genetic variation and its association with nicotine metabolism in South Western Alaska Native people // Pharmacogenet Genomics. 2012; 22: 429–40. doi:10.1097/fpc.0b013e3283527c1c.

43. Loboz K.K., Gross A.S., Williams K.M., Liauw W.S., Day R.O., Blievernicht J.K. et al. Cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation: Effect of induction by rifampin and ethnicity // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2006; 80(1): 75–84. doi:10.1016/j.clpt.2006.03.010.

44. Hofmann M.H., Blievernicht J.K., Klein K., Saussele T., Schaeffeler E., Schwab M. et al. Aberrant splicing caused by single nucleotide polymorphism c.516G>T [Q172H], a marker of CYP2B6*6, is responsible for decreased expression and activity of CYP2B6 in liver // J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325: 284–92. doi:10.1124/jpet.107.133306.

45. Klein K., Lang T., Saussele T., Barbosa-Sicard E., Schunck W.H., Eichelbaum M. et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz // Pharmacogenet Genomics. 2005; 15: 861–73. doi:10.1097/01213011-200512000-00004.

46. Lerman C., Schnoll R.A., Hawk L.W., Cinciripini P., George T.P., Wileyto E.P. et al. A Randomized Placebo-controlled Trial to Test a Genetically-informed Biomarker For Personalizing Treatment for Tobacco Dependence // Lancet Respir Med. 2015; 3: 131–138. doi:10.1016/s2213-2600(14)70294-2.

47. Bough K.J., Lerman C., Rose J.E., McClernon F.J., Kenny P.J., Tyndale R.F., et al. Biomarkers for smoking cessation // Clinical pharmacology and therapeutics. 2013; 93: 526–538. doi:10.1038/clpt.2013.57.

48. Lee W., Ray R., Bergen A.W., Swan G.E., Thomas P., Tyndale R.F. et al. DRD1 associations with smoking abstinence across slow and normal nicotine metabolizers // Pharmacogenetics and genomics. 2012; 22(7): 551. doi:10.1097/FPC.0b013e3283539062.

49. Lerman C., Jepson C., Wileyto E.P., Epstein L.H., Rukstalis M., Patterson F. et al. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials // Neuropsychopharmacology. 2006; 31(1): 231. doi:10.1038/sj.npp.1300861.

50. David S.P., Strong D.R., Munafò M.R., Brown R.A., Lloyd-Richardson E.E., Wileyto P.E. et al. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical trials // Nicotine & tobacco research. 2007; 9(12): 1251-7. doi:10.1080/14622200701705027.

51. Murphy M., Johnstone E., Griffiths S-E., Walton R., David S., Niaura R. et al. Does the DRD2-Taq1 A polymorphism influence treatment response to bupropion hydrochloride for reduction of the nicotine withdrawal syndrome? // Nicotine & Tobacco Research. 2003; 5(6): 935–42. doi:10.1080/14622200310001615295.

52. Swan G.E., Valdes A.M., Ring H.Z., Khroyan T.V., Jack L.M., Ton C.C. et al. Dopamine receptor DRD2 genotype and smoking cessation outcome following treatment with bupropion SR // The pharmacogenomics journal. 2005; 5(1): 21.

doi:10.1038/sj.tpj.6500281.

53. David S.P., Brown R.A., Papandonatos G.D., Kahler C.W., Lloyd-Richardson E.E., Munafò M.R. et al. Pharmacogenetic clinical trial of sustained-release bupropion for smoking cessation // Nicotine & Tobacco Research. 2007; 9(8): 821-833. doi:10.1080/14622200701382033.

54. Choi H.D., Shin W.G. Lack of association between DRD2 Taq1A gene polymorphism and smoking cessation therapy: a meta-analysis // Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015; 53(06): 415–21. doi:10.5414/cp202214.

55. Lerman C., Shields P.G., Wileyto E.P., Audrain J., Hawk Jr. L. H., Pinto A. et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial // Health Psychology. 2003; 22(5): 541. doi:10.1037/0278-6133.22.5.541.

56. Berrettini W.H., Wileyto E.P., Epstein L., Restine S., Hawk L., Shields P. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants predict response to bupropion therapy for tobacco dependence // Biological psychiatry. 2007; 61(1): 111-118. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.030

57. Quaak M., van Schayck C.P., Postma D.S., Wagena E.J., van Schooten F.J. Genetic variants in the serotonin transporter influence the efficacy of bupropion and nortriptyline in smoking cessation // Addiction. 2012; 107(1): 178-187. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03534.x.

58. Pintarelli G., Galvan A., Pozzi P., Noci S., Pasetti G., Sala F. et al. Pharmacogenetic study of seven polymorphisms in three nicotinic acetylcholine receptor subunits in smoking-cessation therapies // Scientific reports. 2017; 7(1): 16730. doi:10.1038/s41598-017-16946-6.

59. Lee W., Bergen A.W., Swan G.E., Li D., Liu J., Thomas P. et al. Gender-stratified gene and gene–treatment interactions in smoking cessation // The pharmacogenomics journal. 2012; 12(6): 521. doi:10.1038/tpj.2011.30.

60. Gold A.B., Wileyto E.P., Lori A., Conti D., Cubells J.F., Lerman C. Pharmacogenetic association of the galanin receptor (GALR1) SNP rs2717162 with smoking cessation // Neuropsychopharmacology. 2012; 37(7): 1683. doi:10.1038/npp.2012.13.

61. Tiwari A.K., Zai C.C., Sajeev G., Arenovich T., Müller D.J., Kennedy J.L. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2013; 16(4): 771-781. doi:10.1017/S1461145712000843.

62. Clark S.L., Adkins D.E., Aberg K., Hettema J.M., McClay J.L., Souza R.P. et al. Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR* D // Psychological medicine. 2012; 42(6): 1151-1162. doi:10.1017/S003329171100239X.

63. Balfour D. The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus // Nicotine & Tobacco Research. 2004; 6(6): 899–912. doi:10.1080/14622200412331324965.

64. Gilbert D., McClernon J., Rabinovich N., Sugai C., Plath L., Asgaard G. et al. Effects of quitting smoking on EEG activation and attention last for more than 31 days and are more severe with stress, dependence, DRD2 A1 allele, and depressive traits // Nicotine Tob Res. 2004; 6: 249–267. doi:10.1080/14622200410001676305.

65. Cinciripini P., Wetter D., Tomlinson G., Tsoh J., De Moor C., Cinciripini L. et al. The effects of the DRD2 polymorphism on smoking cessation and negative affect: Evidence for a pharmacogenetic effect on mood // Nicotine Tob Res. 2004; 6: 229–240. doi:10.1080/14622200410001676396.

66. Cahill K., Lindson-Hawley N., Thomas K.H., Fanshawe T.R., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation // Cochrane Database of Systematic. 2016. doi:10.1002/14651858.cd006103.pub7.

67. Picciotto M.R., Brabant C., Einstein E.B., Kamens H.M., Neugebauer N.M. Effects of galanin on monoaminergic systems and HPA axis: Potential mechanisms underlying the effects of galanin on addiction- and stress-related behaviors // Brain Res. 2010; 1314: 206–218. doi:10.1016/j.brainres.2009.08.033.

68. Hawes J.J., Brunzell D.H., Narasimhaiah R., Langel U., Wynick D., Picciotto M.R. Galanin protects against behavioral and neurochemical correlates of opiate reward // Neuropsychopharmacology. 2008; 33: 1864–1873. doi:10.1038/sj.npp.1301579.

69. Neugebauer N.M., Henehan R.M., Hales C.A., Picciotto M.R. Mice lacking the galanin gene show decreased sensitivity to nicotine conditioned place preference // Pharmacol Biochem Behav. 2011; 98: 87–93. doi:10.1016/j.pbb.2010.12.015.

70. Jackson K.J., Chen X., Miles M.F., Harenza J., Damaj M.I. The Neuropeptide Galanin and Variants in the GalR1 Gene are Associated with Nicotine Dependence // Neuropsychopharmacology. 2011; 36: 2339–2348. doi:10.1038/npp.2011.123.

71. Lori A., Tang Y., O'Malley S., Picciotto M.R., Wu R., Conneely K.N. et al. The galanin receptor 1 gene associates with tobacco craving in smokers seeking cessation treatment // Neuropsychopharmacology. 2011; 36: 1412–1420. doi:10.1038/npp.2011.25.

9.2.5. Фармакогенетика варениклина

Вареникли́н (ВНК) – производное бензазепина, ЛС, применяемое для терапии никотиновой зависимости. В РФ препарат известен под торговым названием Чампикс. По своей фармакологической активности ВНК схож с цитизином, принципиально отличаясь при этом от бупропиона и НЗТ. Согласно современным данным, ВНК успешно помогает воздерживаться от табака в течение шести месяцев одному из 11 пациентов, получающих монотерапию ВНК [1]. Метаанализ 2018 года показал - только 20% от числа пациентов, получавших ВНК, воздерживались от курения в течение одного года [2]. Имеются исчерпывающие доказательства того, что ВНК более эффективен при терапии никотиновой зависимости, чем бупропион или НЗТ [3]. В обзоре Cochrane 2013 года также был сделан вывод: ВНК является наиболее эффективным средством для прекращения употребления табака [4].

Во времена Второй мировой войны листья растения Cytisus часто использовались в качестве заменителя табака [5]. Последующие исследования подтвердили терапевтическую пользу экстракта из этого растения при отказе от курения [6]. Модификация молекулы цитизина в дальнейшем привела к синтезу ВНК компанией Pfizer [7]. FDA сократило обычный 10-месячный период испытания препарата до 6 месяцев ввиду его высокой эффективности и безопасности, выявленной в ранних клинических испытаниях [8]. После поступления препарата на рынок, FDA одобрило его использование в срок до двенадцати недель. Если ремиссия достигнута, терапия может продолжаться еще столько же.

Среди наиболее распространенной НР встречается легкая тошнота. Она возникает примерно у 30% лиц, принимающих ВНК, тем не менее, это редко приводит к прекращению приема препарата [9]. Другие менее распространенные НР включают головную боль, трудности со сном и ночные кошмары. Хотя FDA внес ВНК в список препаратов, повышающих суицидальный риск, крупномасштабный систематический обзор 2014 года не нашел достаточных доказательств этому [10]. Ряд других независимых мета-анализов пришли к такому же выводу и не обнаружили повышенного риска возникновения психоневрологических НР при терапии ВНК [4, 9]. По сообщению FDA, к редким, однако опасным НР, относят увеличение риска некоторых сердечно-сосудистых осложнений в группе предрасположенных пациентов [11]. ВНК считается препаратом класса С во время беременности: исследования на животных не показали повышенного риска врожденных аномалий, тем не менее, данные клинических исследований отсутствуют [12].

Несмотря на высокую эффективность ВНК, большинство зависимых от никотина находят отказ от никотина достаточно трудным даже во

время терапии. В настоящий момент имеются многочисленные доказательства, подтверждающие вклад генетических факторов в риск возникновения никотиновой зависимости [13, 14].

Механизм действия

ВНК является частичным агонистом с высоким сродством к α4β2-подтипу никотинового рецептора ацетилхолина (N-АЦХр), который приводит к высвобождению дофамина в nucleus accumbens при его активации. В связи с этим ВНК обладает способностью ослаблять тягу к никотину и облегчать симптомы абстиненции [15]. ВНК является полным агонистом по отношению к N-АЦХр α7-подтипа и частичным агонистом к α4β2, α3β4 и α6β2 [16, 17, 18]. ВНК является слабым агонистом α3β2-рецепторов. Частичный агонизм ВНК к рецепторам α4β2, в отличие от полного агонизма никотина, вызывает меньший эффект высвобождения дофамина, чем при воздействии никотина. Это конкурентное связывание α4β2 снижает способность никотина связывать и стимулировать мезолимбическую дофаминергическую систему, нивелируя этим удовольствие от курения [9].

Лекарственные формы

ВНК – твердое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 0,5 и 1 мг.

Фармакокинетика

После однократного приема внутрь ВНК быстро и полностью всасывается из ЖКТ. С белками ПК в связанном состоянии пребывает менее 20% препарата. Большая часть ВНК выводится почками в неизменном виде (92–93%). Среди метаболитов ВНК зарегистрировано небольшое количество глюкуронизированных, окисленных, N-формилированных или конъюгированных с гексозой соединений [19]. Период полувыведения ВНК составляет около 24 часов.

Фармакогенетика

Гены ***CHRNA4, CHRNA5* и *CHRNB2*** Основными кандидатами для ассоциативных исследований стали гены, кодирующие субъединицы никотинового рецептора ацетилхолина: *CHRNA4, CHRNA5 и CHRNB2.* Ряд исследований показал, что носительство полиморфных вариантов генов *CHRNA4* и *CHRNB2* ассоциированы с началом курения, формированием зависимости, а также с эффективностью ее терапии [23]. *CHRNA4 и CHRNB2* кодируют α4- и β2-субъединицы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), которые являются наиболее распространенными субъединицами, экспрессируемыми в ГМ и выступают специфическими мишенями для действия ВНК [24]. Субъединицы α4 и β2 являются важными мишенями действия никотина, поскольку α4β2 N-АЦХр необходимы и достаточны для активации структур, отвечающих за никотиновое «вознаграждение», развитие к нему толерантности и сенсибилизации [25]. Поэтому необходима оценка ассоциации носительства ОНВ *CHRNA4* и *CHRNB2* с ответом на терапию зависимости от никотина. Выявлено, что пациенты с генотипом CC (rs1044396) имеют более низкий показатель эффективности терапии ВНК по сравнению с носителями генотипов CT или TT. Носительство генотипов CT или TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии никотиновой зависимости [20] (табл. 1).

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ВНК

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Субъединица рецептора ацетилхолина α-4	CHRNA4	rs1044396 NG_011931.1:g.16562C>G	Носительство генотипа GG ассоциировано с низкой эффективностью терапии TUD по сравнению носительством с генотипа AA и AG	20
Субъединица рецептора ацетилхолина α-5	CHRNA5	rs588765 NG_023328.1:g.12564T>C	Носительство генотипа TT – нет ассоциации с терапевтическим ответом	21

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Субъединица рецептора ацетилхолин β-2	CHRNB2	rs3811450 NG_008027.1:g.15776C>G	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	22
		rs4262952 NC_000016.10:g.26962976A>C	Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
Гидроксилизин киназа	HYKK	rs7164594 NC_000015.9:g.78803057C>T	Носительство генотипа CT и TT с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CC	

В исследовании David P. и соавт. среди лиц, получающих по поводу TUD монотерапию ВНК, носительство полиморфных вариантов генов *CHRNB2* (rs3811450 и rs4262952) были связаны с наибольшим шансом воздержания от постоянного потребления никотина. Были обнаружены ассоциации носительства генетических вариаций в локусе хромосомы 15q25, а также в локусах генов *CHRNA4* и *CHRNA7* [22]. Для носительства вариант *CHRNA5* (rs588765) не удалось найти значимой ассоциации генотипа с ответом на терапию ВНК [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Crawford P., Cieslak D. Varenicline for Smoking Cessation // American Family Physician. 2017; 96(5): 1-3. PMID 28925657.

Rosen L.J., Galili T., Kott J., Goodman M., Freedman L.S. Diminishing benefit of smoking cessation medications during the first year: a meta-analysis of randomized controlled trials // Addiction. 113(5): 805–816. doi:10.1111/add.14134.

Mills E.E, Wu P., Spurden D., Ebbert J.O., Wilson K. Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinance: a systematic review and meta-analysis // Harm Reduction Journal. 2009; 6: 25. doi:10.1186/1477-7517-6-25.

Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis // The Cochrane Database of Systematic Reviews (Systematic Review & Meta-Analysis). 2013; 5 (5): CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.

Seeger R. Cytisine as an aid for smoking cessation // Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten. 1992; 15 (1): 20–1. doi.org/10.1136/bmj.f5198.

Prochaska J.J., Das S., Benowitz N.L. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid // BMJ. 2013; 347: f5198. doi:10.1136/bmj.f5198.

Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G., Wirtz M.C., Arnold E.P., Huang J. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation // Journal of Medicinal Chemistry. 2005; 48 (10): 3474–7. doi:10.1021/jm050069n.

Kuehn B.M. FDA speeds smoking cessation drug review // JAMA. 2006; 295 (6): 614. doi:10.1001/jama.295.6.614.

Elrashidi M.Y., Ebbert J. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update // Expert Opinion on Emerging Drugs (Review). 2014; 19 (2): 243–60. doi:10.1517/14728214.2014.899580.

Hughes J.R. Varenicline as a Cause of Suicidal Outcomes // Nicotine & Tobacco Research. 2016; 18 (1): 2–9. doi:10.1093/ntr/ntu275.

"FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease"

Cressman A.M., Pupco A., Kim E., Koren G., Bozzo P. Smoking cessation therapy during pregnancy // Canadian Family Physician. 2012; 58 (5): 525–7. PMC 3352787

Maes H.H., Sullivan P.F., Bulik C.M., Neale M.C., Prescott C.A., Eaves L.J. et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence // Psychol Med. 2004; 34: 1251–1261. doi.org/10.1017/s0033291704002405.

Sullivan P.F., Kendler K.S. The genetic epidemiology of smoking // Nicotine Tob Res. 1999; 1(2): 51–57. doi.org/10.1080/14622299050011811.

Tashkin D.P. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2015; 36 (4): 491–507. doi:10.1055/s-0035-1555610.

Mihalak K.B., Carroll F.I., Luetje C.W. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors // Molecular Pharmacology. 2006; 70 (3): 801–5. doi:10.1124/mol.106.025130.

Mineur Y.S., Picciotto M.M. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis // Trends in Pharmacological Sciences. 2010; 31(12): 580–6. doi:10.1016/j.tips.2010.09.004.

Bordia T., Hrachova M., Chin M., McIntosh J.M., Quik M. Varenicline is a potent partial agonist at α6β2* nicotinic acetylcholine receptors in rat and monkey striatum // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2012; 342 (2): 327–34. doi:10.1124/jpet.112.194852

Obach R.S., Reed-Hagen A.E., Krueger S.S., Obach B.J., O'Connell T.N., Zandi K.S. et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro // Drug Metabolism and Disposition. 2006; 34 (1): 121–30. doi:10.1124/dmd.105.006767.

Rocha Santos J., Tomaz P.R., Issa J.S., Abe T.O., Krieger J.E., Pereira A.C. et al. CHRNA4 rs1044396 is associated with smoking cessation in varenicline therapy // Frontiers in genetics. 2015; 6: 46. doi:10.3389/fgene.2015.00046.

Bergen A.W., Javitz H.S., Krasnow R., Nishita D., Michel M., Conti D.V. et al. Nicotinic acetylcholine receptor variation and response to smoking cessation therapies

// Pharmacogenetics and genomics. 2013; 23(2): 94. doi:10.1097/FPC.0b013e32835cdabd.

King D.P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N.L., Bierut L.J., Conti D.V. et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials // Neuropsychopharmacology. 2012; 37(3): 641. doi:10.1038/npp.2011.232.

Quaak M., van Schooten F. J., van Schayck C.P. Pharmacogenetics of smoking: how far to the clinic? // Pharmacogenomics. 2014; 15: 723–726. doi: 10.2217/pgs.14.34.

Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G., Wirtz M.C., Arnold E.P., Huang J. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation // J. Med. Chem. 2005; 48: 3474–3477. doi: 10.1021/jm050069n.

Tapper A.R., McKinney S.L., Nashmi R., Schwarz J., Deshpande P., Labarca C. et al. Nicotine activation of alpha4 receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization // Science. 2004; 306: 1029–1032. doi: 10.1126/science.1099420.

9.2.6. Фармакогенетика дисульфирама

Дисульфирам (ДСФ) или тетраэтилтиурам дисульфид – производное дитиокарбамата, ЛС, применяемое для терапии зависимости от алкоголя. Препарат наиболее известен под торговым названием Тетурам. ДСФ используется в качестве ЛС второй линии (после акампросата и налтрексона) при фармакотерапии зависимости от алкоголя [1]. Еще одним показанием к применению может быть зависимость от кокаина [2]. Согласно исследованиям 2016 г., ДСФ может выступать как потенциальное ЛС для терапии рака и ВИЧ-инфекции [3, 4].

ДСФ ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу, что приводит к накоплению ацетальдегида и вызывает множество неприятных симптомов, называемых в совокупности ДСФ-этанол реакцией. Наиболее распространенными НР ДСФ в отсутствии алкоголя являются головная боль и металлический или чесночный привкус во рту, возможны и более серьезные НР [5]. Триптофол, химическое соединение, образующееся в печени во время терапии ДСФ, способно вызывать сонливость [6]. Менее распространенные НР включают снижение либидо, нарушение функций печени, кожную сыпь и невриты [7]. Гепатотоксичность является редкой, однако серьезной НР, в группе риска находятся пациенты с уже имеющимися патологиями печени. Тем не менее, частота ДСФ-индуцированного гепатита, по оценкам, составляет от 1 на 25 000 до 1 на 30 000, и редко является основной причиной прекращения терапии [8]. Были зарегистрированы случаи нейротоксичности ДСФ, в т.ч. ЭПС [9].

ДСФ был синтезирован в 1881 году. К 1900 году он был введен в промышленный процесс серной вулканизации каучука и стал широко использоваться. В 1937 году врач выпускающей резину фабрики опубликовал статью, в которой отмечалось, что работники, подвергшиеся воздействию ДСФ, имели негативную реакцию на алкоголь [10]. В начале 1940-х во время немецкой оккупации Дании, Эрик Якобсен и Йенс Хальд из фармацевтической компании Medicinalco начали изучать применение ДСФ для лечения паразитарных инфекций. В ходе испытаний препарата было случайно обнаружено, что употребление алкоголя во время действия препарата вызывало у них легкое недомогание [11]. В 1950 году препарат был впервые выпущен на рынок в Дании. FDA одобрило применение препарата в 1951 году [12].

Механизм действия

При нормальном метаболизме этанол окисляется в печени под действием фермента алкогольдегидрогеназы в ацетальдегид, который затем превращается ферментом ацетальдегиддегидрогеназой в безвредное производное уксусной кислоты (ацетилкофермент А). ДСФ блокирует окисление этанола на стадии ацетальдегида, вызывая его накопление, обуславливающее в свою очередь неприятные симптомы интоксикации. ДСФ блокирует окисление алкоголя путем необратимой инактивации альдегиддегидрогеназы, которая действует на втором этапе утилизации этанола. ДСФ конкурентно связывает и ингибирует бензодиазепиновый рецептор, что может указывать на клиническую ценность в терапии зависимости от алкоголя, тем не менее клинический эффект данного свойства изучен недостаточно [13]. ДСФ ингибирует дофамин бета-гидроксилазу, которая метаболизирует дофамин в норэпинефрин [14]. Это обуславливает накопление дофамина в синаптической терминали аксона. При одновременном использовании с кокаином это вызывает чрезвычайно высокую концентрацию дофамина в синапсе, которая не увеличивает эйфорическое действие кокаина, а наоборот, вызывает неприятное ощущение тревоги.

Лекарственные формы

ДСФ представляет собой белый или светло-серый кристалический порошок без запаха.

Трудно растворимый в спирте, не растворим в воде. Представлен в таблетированной форме, а также в форме подкожных имплантов [7, 15]. Выпускается под торговыми названиями «Эспераль», «Антабус», «Лидевин».

Фармакокинетика

ДСФ медленно всасывается из ЖКТ (от 80 до 90% от пероральной дозы). В желудке, вероятно, образуется в его бис (диэтилдитиокарбамато) медный комплекс. Всасывание и распределение через слизистую оболочку ЖКТ в кровь может включать как исходное ЛС, так и его комплекс с медью. В крови оба соединения быстро деградируют с образованием диэтилдитиокарбаминовой кислоты (DDC), которая также нестабильна и дополнительно деградирует с образованием диэтиламина и сероуглерода. DDC также является субстратом метаболизма фазы II, который включает образование диэтилдитиометилкарбамата (Me-DDC) и глюкуроновой кислоты DDC. Me-DDC подвергается окислительной биотрансформации в диэтилтиометилкарбамат (Me-DTC), который в дальнейшем окисляется до соответствующих сульфолитных и сульфоновых метаболитов [16]. Метиловый эфир диэтилтиокарбаминовой кислоты, в отличие от других метаболитов ДСФ, является сильным ингибитором альдегиддегидрогеназы печени *in vitro* [17]. После введения дозы 250 мг период полувыведения ДСФ, диэтилдитиокарбамата и дисульфида углерода составляет 7,3±1,5 часа; 15,5±4,5 часа и 8,9±1,4 часа соответственно [18]. Возможны умеренные изменения в активности некоторых изоформ цитохрома P450 (P4502B1, P4502E1) [19].

Фармакогенетика

Гены **ANKK1** и **DRD2** Зависимость от кокаина имеет значительные социальные и экономические последствия и в настоящее время не имеет одобренных ЛС в качестве фармакотерапии. При этом зависимость от кокаина часто коморбидна с зависимостью от алкоголя, что делает особо актуальным исследования, посвященные эффективности ДСФ. Учитывая, что ДСФ влияет на уровень дофамина в ГМ, а также доказанную роль генетической предрасположенности к развитию зависимости от кокаина (взаимосвязь с наследственностью оценивается до 72% [23]), было проведено изучении генов-кандидатов, кодирующих белки дофаминергического пути нейротрансмиссии для исследования эффективности ДСФ у пациентов с зависимостью от кокаина [24]. ДСФ увеличивает концентрацию дофамина в синапсе путем ингибирования дофамингидроксилазы. Установлено, что ОНВ *ANKK1* rs1800497 и *DRD2* rs2283265 выступают в качестве предикторов ответа на фармакотерапию ДСФ у лиц с зависимостью от кокаина. Носительство аллели А ОНВ *ANKK1* rs1800497 и *DRD2* rs2283265 ассоциировано с лучшим терапевтическим ответом на препарат [21].

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ДСФ

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Анкириновый повтор и киназный домен, содержащий 1	ANKK1	rs1800497 NC_000011.9:. 113270828G>A	Носительство генотипа AA и AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа GG	21
Дофаминовый рецептор D2	DRD2	rs2283265 NC_000011.10: g.113414814 C>A	Носительство генотипа AA и AC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	
Метилен-тетрагидрофолатредуктаза	MTHFR	rs1801133 NC_000001. 11:g.11796321 G>A	Носительство генотипа AA и AG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа GG	22

Ген **MTHFR** Была изучена ассоциация между терапевтическим ответом на ДСФ (оценка проводилась по результатам контроля содержания следов кокаина в моче) и носительством ОНВ rs1801133 (C677T) гена, кодирующем 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), чей продукт является центральным звеном метаболического цикла фолиевой кислоты. Было показано, что носительство минорной аллели T приводит к аминокислотной замене, следстви-

ем которой является большая термолабильность фермента *in vitro* [25]. Для носительства данного ОНВ была выявлена ассоциация с развитием множественных дефектов нервной трубки [26, 27]. Установлено влияние носительства ОНВ - аллели А (rs1801133) на эффективность терапии ДСФ при зависимости от кокаина [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Stokes M., Abdijadid S. Disulfiram // StatPearls Publishing. 2017. PMID 29083801

Gaval-Cruz M., Weinshenker D. Mechanisms of Disulfiram-induced Cocaine Abstinence: Antabuse and Cocaine Relapse // Molecular Interventions. 2009; 9(4): 175-187. doi:10.1124/mi.9.4.6.

Jiao Y., Hannafon B.N., Ding W.Q. Disulfiram's Anticancer Activity: Evidence and Mechanisms // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2016; 16 (11): 1378–1384. doi:10.2174/1871520615666160504095040.

Rasmussen T.A., Lewin S.R. Shocking HIV out of hiding // Current Opinion in HIV and AIDS. 2016; 11(4): 394–401. doi:10.1097/coh.0000000000000279.

AHFS Monograph - Drugs.com. https://www.drugs.com/ppa/disulfiram.html. Published 2019. Accessed February 1, 2009.

Cornford E.M., Bocash W.D., Braun L.D., Crane P.D., Oldendorf W.H., MacInnis A.J. Rapid distribution of tryptophol (3-indole ethanol) to the brain and other tissues // Journal of Clinical Investigation. 1979; 63 (6): 1241–1248. doi:10.1172/JCI109419.

Teva Women's Health, Inc. Antabuse (disulfiram tablet). https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f0ca0e1f-9641-48d5-9367-e5d1069e8680. North Wales, NW; 2015 Sep.

Center for Substance Abuse Treatment. Incorporating alcohol pharmacotherapies Into medical practice. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2009. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 49. Chapter 3—disulfiram. Bookshelf ID NBK64041.

Boukriche Y., Weisser I., Aubert P., Masson C. MRI findings in case of late onset disulfiram-induced neurotoxicity // Journal of Neurology. 2000; 247 (9): 714–5. doi:10.1007/s004150070119.

Kragh H. From Disulfiram to Antabuse: The Invention of a Drug" (PDF). Bulletin for the History of Chemistry. 33 (2): 82–88. 2008.

Lawrence K. (1998). Who Goes First?: The Story of Self-Experimentation in Medicine. University of California Press. ISBN 0520212819.

FDA Approved Drug Products. NDA 007883. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=007883.

DrugBank: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00822.

Lamouroux A., Vigny A., Biguet N., Darmon M.C., Franck R., Henry J.P., Mallet J. The primary structure of human dopamine-beta-hydroxylase: insights into the relationship between the soluble and the membrane-bound forms of the enzyme // EMBO Journal. 1987; 6(13): 3931-3937. PMID: 3443096

Реестр лекарственных средств (РЛС): https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_436.htm.

Johansson B . A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites // Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum. 1992; 369:15-26. PMID 1471547.

Petersen E.N. Pharmacological effects of diethylthiocarbamic acid methyl ester, the active metabolite of disulfiram? // European Journal of Pharmacology. 1989; 166(3), 419–425. doi:10.1016/0014-2999(89)90354-3.

Goldfrank, L.R. Flomenbaum N.E., Lewin N.A. et. al. (1985). Goldfrank's Toxicologic Emergencies // New York, Edition McGraw-Hill. 7th p. 972.

Brady J.F., Xiao F., Wang M.-H., Li Y., Ning S.M., Gapac J.M., Yang C.S. Effects of disulfiram on hepatic P450IIE1, other microsomal enzymes, and hepatotoxicity in rats // Toxicology and Applied Pharmacology. 1991; 108(2), 366–373. doi:10.1016/0041-008x(91)90125-x.

PharmGKB: https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2042.

Spellicy C.J., Kosten T.R., Hamon S.C., Harding M.J., Nielsen D.A. ANKK1 and DRD2 pharmacogenetics of disulfiram treatment for cocaine abuse // Pharmacogenetics and Genomics. 2013; 23(7), 333–340. doi:10.1097/fpc.0b013e328361c39d.

Spellicy C.J., Kosten T.R., Hamon S.C., Harding M.J., Nielsen D.A. The MTHFR C677T Variant is Associated with Responsiveness to Disulfiram Treatment for Cocaine Dependency // Frontiers in Psychiatry. 2013; 3. doi:10.3389/fpsyt.2012.00109.

Goldman D., Oroszi G., Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes // Nature Reviews Genetics. 2005; 6(7): 521–532. DOI: 10.1038/nrg1635.

Sofuoglu M, Kosten TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. Expert Opin Investig Drugs 2006; 11:91–98/

Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A., Matthews R.G., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genetics. 1995; 10(1), 111–113. doi:10.1038/ng0595-111.

Harisha P., Devi B., Christopher R., Kruthika-Vinod T. Impace of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects // Journal Neurosurgery: Pediatrics. 2010; 6(4), 364–367. doi:10.3171/2010.8.peds1072.

Whitehead A., Gallagher P., Mills J., Kirke P., Burke H., Molloy A., et al. A genetic defect in 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects // QJM: An International Journal of Medicine. 1995; 88, 763–766. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a069003.

9.2.7. Фармакогенетика метадона

Метадон (МТД) – производное дифенилгептана, синтетический опиодный анальгетик. В США и странах Европы препарат известен под торговым названием Долофин. На территории РФ этот препарат к применению запрещен. В наркологической практике МТД используется для терапии опиоидной зависимости [1]. Он может использоваться в качестве поддерживающей терапии или в более короткий период детоксикации для купирования синдрома отмены опиоидов [2]. Поддерживающая терапия является относительно безопасной, не оказывая при этом сильного седативного эффекта и обеспечивая постепенный отказ от нелегальных опиоидов. МТД широко применяется у беременных, страдающих зависимостью от опиоидов [3]. Также МТД используется в качестве анальгезирующего средства при хронических болях, в этом случае он показан только при условии частого чередования с другими препаратами из класса [4].

МТД был разработан в Германии в период с 1937 по 1939 годы Густавом Эрхартом и Максом Бокмюлем. Впервые препарат был синтезирован в 1944 г. и получил название «долофин». Синтез МТД был обусловлен поиском анальгетиков, не являющихся наркотическими, однако ожидания не оправдались. Он был одобрен для использования в США в 1947 году. В 1964 г. препарат был предложен для заместительной терапии героиновой наркомании. МТД включен в Список основных ЛС Всемирной организации здравоохранения [5]. Частыми НР при продолжительном лечении МТД является усиленное потоотделение, запоры и увеличение веса. К МТД развивается лекарственная зависимость.

Механизм действия

МТД осуществляет многопрофильное фармакологическое действие, качественно сходное с действием морфина. Препарат является полным агонистом μ-опиоидного рецептора (MOR), а также действует как агонист ϰ- (KOR) и σ-опиоидных (DOR) рецепторов в центральной и периферической нервной системе [6]. Как полный агонист MOR, МТД имитирует эффекты эндогенных опиоидов, эндорфинов и энкефалинов в организме благодаря высвобождению нейротрансмиттеров, участвующих в передаче боли. МТД представлен в виде рацемической смеси (R)- и (S) -стереоизомеров в соотношении 50:50, причем (R)-МТД демонстрирует в 10 раз более высокую аффинность и активность в отношении μ-опиоидного рецептора, чем (S)–стереоизомер. Анальгетическая активность рацемата почти полностью обусловлена (R)-изомером, (S)-изомер характеризуется незначительным угнетающей действием на дыхательный центр и обладает противокашлевыми эффектом. МТД отличается от морфина антагонизмом к рецептору N-метил-D-аспартата (NMDA) и выраженным ингибированием обратного захвата серотонина и норэпинефрина, что, вероятно, также способствует его антиноцицептивной активности [7]. В частности, блокируя рецептор NMDA, МТД ослабляет основной путь нейропатической боли в ЦНС [8]. По сравнению с другими опиоидами, воздействие препарата на NMDA-рецепторы может объяснить его большую анальгетическую активность и снижение толерантности к опиоидам [9, 10]. МТД также действует как мощный, неконкурентный антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов α3β4-подтипа [11].

Лекарственные формы

Гидрохлорид-МТД представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в воде, сама молекула МТД обладает липофильными свойствами, являясь одним из наиболее жирорастворимых опиоидов. Его структура не сходна со стандартными опиоидами алкалоидного типа [12]. Выпускается МТД в таблетированной форме (пероральной и сублингвальной), инъекционной форме, а также в виде раствора. В России МТД и его производные входят в Список I Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (оборот запрещён) [13].

Фармакокинетика

После однократного приема внутрь МТД быстро всасывается, биодоступность может колебаться в пределах 45%, для подкожной и внутривенной форм биодоступность оценивается в 14 и 100% соответственно. МТД можно обнаружить в крови уже через 15-45 минут после введения, при этом пиковые концентрации в ПК достигают от 1 до 7,5 часов [14]. МТД связан с белками ПК (85-90%): в основном с гликопротеином α1-кислоты, а также фракцией альбуминов и липопротеинов [15]. МТД метаболизируется в печени и кишечнике, основным путем биотрансформации является N-деметилирование до неактивного метаболита, 2-этилиден-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролиден (EDDP) [16].

Ферменты цитохрома P450, прежде всего CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C19 и в меньшей степени CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8 ответственны за трансформацию МТД в EDDP и другие неактивные метаболиты, выделяющиеся с мочой. МТД является субстратом Р-гликопротеина, экспрессируемого в тканях кишечника и ГМ [17]. Изоферменты CYP также демонстрируют различ-

ное сродство к энантиомерам МТД: CYP2C19, CYP3A7 и CYP2C8 преимущественно метаболизируют (R)-МТД, в то время как CYP2B6, CYP2D6 и CYP2C18 - (S)-МТД [15, 18]. МТД имеет период полувыведения от 15 до 60 часов со средним значением около 22, что делает его эффекты более продолжительными, чем у большинства аналогов [19].

Фармакогенетика

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики МТД (табл. 1): гены ферменты цитохрома P450 (*CYP2B6*), UGT глюкуронозилтрансферазы (*UGT2B7*), P-гликопротеина (ABCB1);

2. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии МТД (табл. 2): гены μ-и δ-опиоидных рецепторов (*OPRM1* и *OPRD1*), нейронального кадгерина (*CDH2*), альдегид-дегидрогеназы 5 член рода A1 (*ALDH5A1*), дофаминового рецептора (*DRD2*), нейротрофического фактора мозга (*BDNF*).

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики МТД

Носительство вариантов генов ферментов цитохрома P450 может влиять на фармакокинетику МТД и вносить вклад в межиндивидуальную вариабельность ответа на терапию МТД [20] (табл. 1).

Таблица 1
Фармакогенетические маркеры фармакокинетики МТД

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP2B6	CYP2B6	CYP2B6*1 CYP2B6*6	Носительство генотипа *6/*6 ассоциировано с высокой концентрацией (S)-МТД в ПК по сравнению с *1/*1 и *1/*6.	20
			Носительство генотипа *6/*6 ассоциировано с высокой концентрацией (R,S)МТД по сравнению с носительством генотипа *1/*1	21
			Носительство генотипа *1/*6 и *6/*6 ассоциировано со снижением значения клиренса	22
		rs2279343 NC_000019. 9:g.41515263A>G	Носительство генотипа GG – нет ассоциации с концентрацией в ПК по сравнению с генотипом AA	23
			Носительство аллели A – нет ассоциации	24
		rs8192709 NC_000019.10:g.40991369C>T	Носительство генотипа CT ассоциировано с высокой концентрацией в ПК S-EDDP по сравнению с генотипом CC	25
		rs3211371 NC_000019.10:g.41016810C>T	Носительство генотипа TT ассоциировано с высокой концентрацией в ПК по сравнению с носительством генотипа CC + CT	
		rs3745274 NC_000019. 10:g.41006936G>T	Носительство аллели T ассоциировано со снижением клиренса по сравнению с носительством аллели G	26
			Носительство генотипа TT ассоциировано с низкими концентрациями в ПК по сравнению с генотипом GG	23
			Носительство аллели G - нет ассоциации	24
			Носительство генотипа GT и TT ассоциировано с высокими концентрациями (R)-МТД по сравнению с генотипом GG	27
			Носительство генотипа GT и TT ассоциировано с высокими концентрациями (S)-МТД по сравнению с носительством генотипа GG	

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
			Носительство генотипа GG + GT ассоциировано с высокой дозой по сравнению с носительством генотипа TT	28
UDP глюкуронозил-трансфераза семейство 2 член B7	UGT2B7	rs7439366 NC_000004.12:g.69098620T>C	Носительство генотипа CT ассоциировано с высокой концентрацией в ПК по сравнению с носительством генотипа CC и TT	20
P-гликопротеин	ABCB1	rs9282564 NC_000007.14:g.87600124T>C	Носительство аллели C ассоциировано с низкой концентрацией в ПК по сравнению с носительством аллели T	29
		rs1045642 NC_000007.14:g.87509329A>T	Носительство генотипа AA ассоциировано с повышением клиренса по сравнению с носительством генотипами AG и GG	30
			Носительство генотипа AG ассоциировано с высокой концентрацией в ПК по сравнению с носительством генотипа AA и GG	31
			Носительство аллели ассоциировано с низкой концентрацией в ПК по сравнению с носительством аллели G	29
			Носительство генотипа AG ассоциировано с низкой концентрацией в ПК	32
			Носительство генотипа AG ассоциировано с высокой концентрацией (S)-EDDP в ПК	

Ген ***CYP2B6*** CYP2B6 играет определяющую роль в метаболизме МТД. *In vitro* было показано, что CYP2B6 метаболизирует МТД с активностью, примерно равной таковой у CYP3A4 [33], предполагается, что он является основным ферментом, ответственным за клинически значимые эффекты метаболизма и клиренса МТД [34]. Ген *CYP2B6* является высоко полиморфным, с несколькими аллельными вариантами. Фермент, получающийся при трансляции гена *CYP2B6* с аллелью *6 (является измененным) катализирует метаболизм МТД *in vitro* крайне медленно. Была выявлена ассоциация носительства аллели *CYP2B6* * 6 с повышенной концентрацией (S)-энантиомера МТД, а также с пролонгацией интервала QTc, при этом носителям данного варианта не требовалось изменения дозировки препарата [20, 21]. Было показано, что носительство полиморфных вариантов гена *CYP2B6* способно влиять на индивидуальный фармакологический ответ, обусловленный EDDP [25].

Фармакогенетические маркеры эффективности терапии МТД

Ген ***DRD2*** **Изучение носительства варианта TaqI гена, кодирующего рецептор дофамина** D_2 **дало противоречивые результаты в отношении его роли в патогенезе болезней зависимости. Существуют доказательства того, что данный вариант может выступать в качестве генетического предиктора низкой эффективности терапии МТД при лечении зависимости от опиоидов [**40]. По предварительным результатам, носительство ОНВ *DRD2* -241 A>G (rs1799978) значимо ассоциировано с расстройствами, вызванными зависимостью от опиоидов, а также требуемой дозировкой МТД у европеоидов [29] (табл. 2).

Таблица 2
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии МТД

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
μ-опиоидный рецептор	OPRM1	rs3192723 NC_000006.12:g.152994560C>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CT и TT	35
		rs10485058 NC_000006.12:g.154124080A>G	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AG и GG	36
		rs558025 NC_000006.12:g.154120830A>G	Носительство генотипа AG и GG ассоциировано с низкой концентрацией в ПК1 по сравнению с носительством генотипа AA	28
		rs2075572 NC_000006.12:g.154090869G>C	Носительство генотипа CG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CC	31
		rs1799971 NC_000006.12:g.154039662A>G	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AG и GG	
□- опиоидный рецептор	OPRD1	rs678849 NC_000001.11:g.28818676C>T	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CT и TT	37
			Носительство аллели C – нет ассоциации с эффективностью	
Нейрональный кадгерин	CDH2	rs17446819 NC_000018.9:g.25716889A>C	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AA и AC	38
		rs8094439 NC_000018.9:g.25712607G>A	Носительство генотипа AA ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AG и GG	
Альдегид-дегидрогеназа 5 член рода A1	ALDH5A1	rs2760118 NC_000006.11:g.24503590C>T	Носительство генотипа CT и TT ассоциировано с низкой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CC	39
D2 дофаминовый рецептор	DRD2	rs6277 NC_000011.9:g.113283459G>A	Носительство генотипа GG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	29
			Носительство аллели A – нет ассоциации с эффективной дозировкой	24
Нейротрофический фактор мозга	BDNF	rs1491850 NC_000011. 10:g.27728178T>C	Носителям генотипа CC требуется снижение дозировки по сравнению с носителями генотипа CT и TT	28

[1] У лиц с зависимостью от героина

Гены ***OPRD1* и *OPRM1*** Были получены подтверждения того, что носительство полиморфных вариантов rs2234918 и rs1042114 гена *OPRDI* ассоциировано с предрасположенностью к формированию зависимости от опиоидов у европеоидов. В частности, частота носительства аллели C (rs2234918) значимо выше у зависимых от героина пациентов [37]. Необходимо отметить, что замена нуклеотида C на T не приводит к изменению аминокислотной последовательности в рецепторе и поэтому, видимо, значимого влияния на фармакологический ответ на МТД не оказывает. Также сообщается, что частота носительства GCAACT гаплотипа, который включает в себя как rs1042114, так и rs2234918 у лиц с зависимостью от опиоидов значимо выше. Еще один

вариант, участвующий в образовании указанного гаплотипа располагается в гене *OPRM1* (A118G, rs1799971) и кодирует замену аспарагина на аспарагиновую кислоту. Носительство данного ОНВ ассоциировано с большим риском развития зависимости от героина, при этом у гомозигот по аллели А регистрируется лучший ответ на терапию МТД [26].

Ген ***BDNF*** Ген нейротрофического фактора мозга кодирует нейротрофический белок BDNF, который модулирует выживаемость нейронов и некоторые пути нейротрансмиссии [41]. Расположенный на хромосоме 11p13-15, ген *BDNF* был идентифицирован как значимый кандидатный ген при многих психических расстройствах и расстройствах, вызванных употреблением ПАВ [42], включая расстройства, связанные с употреблением опиоидов [43], а также с характером аддиктивного поведения, включая мотивацию поиска наркотиков, импульсивность, полинаркоманию и зависимость от никотина. Установлено, что носители генотипа CC (rs1491850) гена *BDNF* требуют меньших доз МТД для достижения клинического эффекта [28].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Mattick R.P., Breen C., Kimber J., Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; doi:10.1002/14651858.cd002209.pub2.

Stotts A.L., Dodrill C.L., Kosten T.R. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009; 10(11): 1727–1740. doi:10.1517/14656560903037168.

Joseph H., Stancliff S., Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues // The Mount Sinai Journal of Medicine. 2000; 67 (5–6): 347–364. PMID 11064485.

Mercadante S., Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays // Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2015; 99: 241–248. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.12.011.

WHO Model List of Essential Medicines (19th List) (PDF). World Health Organization. April 2015.

Health Canada Label – Metadol https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/688/original/Health_Canada_Label_-_Metadol.PDF?1566927686.

Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence // Clinical Pharmacokinetics. 2002; 41(14): 1153-1193. doi: 10.2165/00003088-200241140-00003.

Deng M., Chen S.R., Pan H.L. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain // Cell Mol Life Sci. 2019; 76(10): 1889-1899. doi: 10.1007/s00018-019-03047-y.

Crews J.C., Sweeney N.J., Denson D.D. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu-opioid receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain // Case presentations and discussion of incomplete cross-tolerance among opioid agonist analgesics. Cancer. 1993; 72(7) :2266-72. doi: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2266::aid-cncr2820720734>3.0.co;2-p.

Hewitt D.J. The Use of NMDA-Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Pain // The Clinical Journal of Pain, 16(Supplement), S73–S79. doi:10.1097/00002508-200006001-00013.

Xiao Yingxian., Smith R. D., Caruso Frank S., Kellar K.J. Blockade of Rat α3β4 Nicotinic Receptor Function by Methadone, Its Metabolites, and Structural Analogs // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 299 (1): 366–371. PMID 11561100.

Bruera E., Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain // Journal Palliative Medicine. 2002; 5(1): 127-137. doi.org/10.1089/10966210252785097.

Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 N 3-ФЗ.

Methadone hydrochloride injection: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00333.pdf?1265922805.

Volpe D.A., Xu Y., Sahajwalla C.G., Younis I.R., Patel V. Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018; 107(12): 2983-2991. doi: 10.1016/j.xphs.2018.08.025.

Anaheim O.M., Moksnes K., Borchgrevink P.C., Kaasa S., Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2008; 52 (7): 879–89. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01597.x.

Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone // Clinical Pharmacokinetics. 2002; 41 (14): 1153–1193. doi:10.2165/00003088-200241140-00003.

Wang S.C., Ho I.K., Tsou H.H., Tian J.N., Hsiao C.F., Chen C.H. CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer // Journal Clinical Psychopharmacologics. 2011; 31(4): 463-469. doi: 10.1097/JCP.0b013e318222b5dd.

what-when-how In Depth Tutorials and Information: https://what-when-how.com/human-drug-metabolism/opiates-metabolism-of-major-illicit-drugs-human-drug-metabolism.

Crettol S., Deglon J., Besson J., Croquettekrokkar M., Gothuey I., Hammig R. et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2005; 78(6), 593–604. doi:10.1016/j.clpt.2005.08.011.

Eap C.B., Crettol S., Rougier J.-S., Schläpfer J., Sintra Grilo L., Déglon J.-J. et al. Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007; 81(5): 719–728. doi:10.1038/sj.clpt.6100120.

Kharasch E.D., Regina K.J., Blood J., Friedel C. Methadone // Pharmacogenetics. Anesthesiology. 2015; 123(5): 1142–1153. doi:10.1097/aln.0000000000000867.

Hung C.-C., Chiou M.-H., Huang B.-H., Hsieh Y.-W., Hsieh T.-J., Huang C.-L., Lane H.-Y. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2genes on methadone therapy in Han Chinese patients // Pharmacogenomics. 2011; 12(11): 1525–1533. doi:10.2217/pgs.11.96.

Mouly S., Bloch V., Peoc'h K., Houze P., Labat L., Ksouda K. et al. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedications, genetic polymorphisms and enzyme activity // British Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 79(6), 967–977. doi:10.1111/bcp.12576

Ahmad T., Sabet S., Primerano D.A., Richards-Waugh L.L., Rankin G.O. Tell-Tale SNPs: The Role of CYP2B6 in Methadone Fatalities // Journal of Analytical Toxicology. 2017; 41(4), 325–333. doi:10.1093/jat/bkw135.

Bart G., Lenz S., Straka R.J., Brundage R.C. Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: A population pharmacokinetic study // Drug and Alcohol Dependence. 2014; 145: 185–193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.10.014.

Relevance of CYP2B6 and CYP2D6 genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study // British journal of clinical pharmacology. 2019; 85(7):1538-1543. DOI: 10.1111/bcp.13936.

Levran O., Peles E., Randesi M., Shu X., Ott J., Shen P.-H. et al. Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction // Pharmacogenomics. 2013; 14(7): 755–768. doi:10.2217/pgs.13.58.

Crettol S., Deglon J., Besson J., Croquettekrokar M., Hammig R., Gothuey I. et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: Influence on methadone plasma levels and response to treatment // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2006; 80(6): 668–681. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.012.

Csajka C., Crettol S., Guidi M., Eap C.B. Population Genetic-Based Pharmacokinetic Modeling of Methadone and its Relationship with the QTc Interval in Opioid-Dependent Patients // Clinical Pharmacokinetics. 2016; 55(12): 1521–1533. doi:10.1007/s40262-016-0415-2.

Zahari Z., Lee C.S., Ibrahim M.A., Musa N., Yasin M.A., Lee Y.Y. et al. The AC/AG Diplotype for the 118A>G and IVS2 + 691G>C Polymorphisms of OPRM1 Gene is Associated with Sleep Quality Among Opioid-Dependent Patients on Methadone Maintenance Therapy // Pain and Therapy. 2016; 5(1): 43–54. doi:10.1007/s40122-016-0044-3.

Fazio S.D., Gallelli L., Siena A.D., Sarro G.D., Scordo M.G. Role of CYP3A5 in Abnormal Clearance of Methadone // Annals of Pharmacotherapy. 2008; 42(6), 893–897. doi:10.1345/aph.1k539.

Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19 // Chirality. 2004; 16(1): 36–44. doi:10.1002/chir.10303.

Kharasch E., Hoffer C., Whittington D., Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2004; 76(3): 250–269. doi:10.1016/j.clpt.2004.05.003.

Peng S., Jiang H., Du J., Lin S., Pan S., Yu S., Zhao M. Methadone Dosage and Plasma Levels, SNPs of OPRM1 Gene and Age of First Drug Use Were Associated With Outcomes of Methadone Maintenance Treatment // Frontiers in Genetics. 2018; 9. doi:10.3389/fgene.2018.00450.

Crist R.C., Doyle G.A., Nelson E.C., Degenhardt L., Martin N.G., Montgomery G.W. et al. A polymorphism in the OPRM1 3′-untranslated region is associated with methadone efficacy in treating opioid dependence // The Pharmacogenomics Journal. 2016; 18(1), 173–179. doi:10.1038/tpj.2016.89.

Crist R.C., Clarke T.-K., Ang A., Ambrose-Lanci L.M., Lohoff F.W., Saxon A.J. et al. An Intronic Variant in OPRD1 Predicts Treatment Outcome for Opioid Dependence in African-Americans // Neuropsychopharmacology. 2013; 38(10): 2003–2010. doi:10.1038/npp.2013.99.

Kuo H.-W., Shih C.-L., Tsung J.-H., Liu S.-W., Chu S.-K., Yang H.-C. et al. Pharmacogenomics study on cadherin 2 network with regard to HIV infection and methadone treatment outcome // PLOS ONE. 2017; 12(3): e0174647. doi:10.1371/journal.pone.0174647.

Fonseca F., Gratacòs M., Escaramís G., Cid D.R., Martín-Santos R., Farré M. et al. ALDH5A1 variability in opioid dependent patients could influence response to methadone treatment // European Neuropsychopharmacology. 2014; 24(3), 420–424. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.10.003.

Lawford B.R., Young R.M., Noble E.P., Sargent J., Rowell J., Shadforth, S. et al. The D2 dopamine receptor A1 allele and opioid dependence: Association with heroin use and response to methadone treatment // American Journal of Medical Genetics. 2000; 96(5): 592–598. doi:10.1002/1096-8628(20001009)96:5<592::aid-ajmg3>3.0.co;2-y.

Russo S.J., Mazei-Robison M.S., Ables J.L., Nestler E.J. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction // Neuropharmacology. 2009; 56: 73–82. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.059.

Gratacòs M., González J.R., Mercader J.M., de Cid R., Urretavizcaya M., Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia // Biological Psychiatry. 2007; 61(7): 911–922. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.025.

Chen S.L., Lee S.Y., Chang Y.H., Wang T.Y., Chen S.H., Chu C.H. et al. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014; 51, 99–104. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.01.012.

9.2.8. Фармакогенетика налмефен

Налмефен (НЛМ) — антагонист μ- и δ-опиоидных рецепторов (MOR и DOR), частичный агонист κ-опиоидных рецепторов (KOR). НЛМ имеет сходную химическую структуру с налтрексоном, однако отличается от него рядом преимуществ [1], включая более эффективное воздействия на опиоидные рецепторы в ЦНС [2], большую биодоступность [3] и отсутствие дозозависимой гепатотоксичности [1].

В1995 году НЛМ был одобрен FDA под торговым названием «Revex» в качестве ЛС, применяемого при передозировке наркотическими анальгетиками [4]. НЛМ в настоящее время является единственным фармакологическим препаратом, одобренным для снижения количества потребляемого алкоголя (но не воздержания) у пациентов с алкогольной зависимостью в Европейском союзе и других странах (Швейцария, Австралия, Турция, Россия, Израиль и Гонконг [5, 6]). Для достижения лучшего результата терапии рекомендуется использовать НЛМ вместе с психотерапией [7]. НЛМ, в сочетании с пси-

хосоциальной терапией, уменьшал количество употребляемого алкоголя [8, 9]. Препарат также можно принимать однократно для купирования остро возникшей тяги к алкоголю. Показано, что внутривенные дозы НЛМ эффективно противодействуют угнетению дыхательного центра, вызванного передозировкой опиоидов [10]. Наиболее распространенными НР при приеме НЛМ являются тошнота, головокружение, бессонница и головная боль. Большая часть этих реакций имеет легкую и среднюю степень тяжести и отмечается лишь в начале лечения [5].

Лекарственные формы

НЛМ доступен для перорального приема в таблетированной форме (по 18 мг), а также в виде инъекций с содержанием 100 мкг/мл и 1мг/мл действующего вещества. При лечении алкогольной зависимости НЛМ принимается внутрь в дозе 18 мг/сут. Представлен под торговым названием «Селинкро». НЛМ принимают по необходимости: в дни, когда существует риск употребления алкоголя пациент принимает внутрь одну таблетку утром, либо за 1-2 часа до приема алкоголя. Ежедневные прием препарата представляется наиболее рациональным в течение первых месяцев терапии, особенно у пациентов с частыми алкогольными эксцессами. Прием НЛМ рекомендуется лишь в случае отсутствия физических признаков острого синдрома отмены алкоголя. Препарат рекомендуется принимать в сочетании с продолжительной психосоциальной терапией [11]. При приеме НЛМ для купирования послеоперационной опиоидной депрессии рекомендуемая доза препарата составляет 0,25 мкг/кг с последующими добавочными дозами 0,25 мкг/кг с интервалом 2-5 минут, которые прекращаются при достижении желаемого терапевтического эффекта [12].

Механизм действия

Исследования *in vitro* показали, что НЛМ является лигандом опиоидных рецепторов, проявляя свойства антагониста в отношении μ- и δ-рецепторов и частичного агониста в отношении κ- рецепторов. [13, 14]. Доклинические данные указывают - антагонизм κ-опиоидных рецепторов снижает вызванное зависимостью повторное употребление этанола [15]. Показано, что у зависимых от алкоголя или находящихся в состоянии абстинентнции животных повышена экспрессия динорфина-А (DYN), эндогенного лиганда KOR [16]. Активация сигналинга KOR вносит вклад в негативные психологические эффекты, усугубляя дисфорические состояния, которые могут стимулировать чрезмерное потребление алкоголя и способствовать рецидиву во время воздержания [17, 18]. В условиях хронического употребления алкоголя передача сигналов MOR ослабляется, а активность системы DYN / KOR усиливается [18]. НЛМ значительно эффективнее в снижении влечения к алкоголю, чем налтрексон (показано на модели на животных). Установлено, что селективный антагонист KOR уменьшал избыточную тягу к алкоголю во время абстиненции [15].

Фармакокинетика

После однократного приема внутрь НЛМ быстро всасывается, при этом максимальная концентрация в ПК (Cmax), достигаемая в течение 1,5 ч составляет 16,5 нг/мл. НЛМ имеет абсолютную биодоступность равную 41%. Препарат связан с белками ПК приблизительно на 30%. НЛМ имеет пероральный клиренс 169 л/ч и конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) примерно 12,5 ч. На основании исследований *in vitro* не ожидается клинически значимых взаимодействий с алкоголем или ЛС, метаболизируемыми наиболее распространенными ферментами CYP450 и UGT [19]. Позитронно-эмиссионный анализ показал для НЛМ высокую степень насыщаемости рецепторов на μ-опиоидных рецепторах (87–100%) через 3 часа после введения, которая сохранялась до 26 часов после введения (83–100%) [20]. Поскольку НЛМ является антагонистом μ-опиоидных рецепторов, он блокирует действие опиоидных анальгетиков и может спровоцировать синдром отмены у пациентов, хронически употребляющих опиоиды [21].

НЛМ интенсивно и быстро метаболизируется главным образом уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазой UGT2B7 с незначительным вкладом UGT1A3 и UGT1A8 в основной метаболит 3-О-глюкуронидНЛМ [22]. Небольшая часть исходного препарата превращается в НЛМ-3-О-сульфат в результате сульфатации, образование норНЛМ катализируется ферментами цитохрома Р450 (CYP3A4 / 5). Метаболит 3-О-сульфата НЛМ, обладающий сходной активностью с НЛМ, является единственным метаболитом, обладающим потенциальной фармакологической активностью в отношении опиоидных рецепторов у людей. НЛМ и его метаболиты в основном экскретируются почками, причем НЛМ-3-О-глюкуронид составляет 54% от общего количества, а исходный препарат и его другие метаболиты - по 3% [23].

Фармакогенетика

Определение новых мишеней для лекарств и более глубокое понимание механизмов заболевания способствуют более рациональной разработке и применении фармакотерапевтических

средств для лечения зависимости от алкоголя и других ПАВ. Потенциальные преимущества применения генетики для лечения зависимости от алкоголя очевидны. Однако, фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности НЛМ практически не изучены, а проводимые исследования показывают противоречивые результаты. Не было выявлено ассоциаций носительства полиморфных вариантов генов *OPRM1* (rs1799971), *OPRD1* (rs2234918, rs678849) и *OPRK1* (rs963549) (которые кодируют μ-, δ - и κ -опиоидные рецепторы соответственно) с эффективностью терапии НЛМ [24, 25].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Mason B.J., Salvato F.R., Williams L.D., Ritvo E.C., Cutler R.B. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence // Archives of General Psychiatry. 1999; 56(8):719-24. doi:10.1001/archpsyc.56.8.719

Emmerson P.J., Liu M.R., Woods J.H., Medzihradsky F. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1994; 271(3):1630-7. PMID: 7996478

Dixon R., Gentile J., Hsu H.B., Hsiao J., Howes J., Garg D., Weidler D. Nalmefene: safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist // Journal of Clinical Pharmacology. 1987; 27(3):233-9. doi:10.1002/j.1552-4604.1987.tb02191.x

US patent 3814768, Jack Fishman et al, «6-methylene-6-desoxy dihydro morphine and codeine derivatives and pharmaceutically acceptable salts», published 1971-11-26, issued 1974-06-04

Mann K., Torup L., Sørensen P., Gual A., Swift R., Walker B., van den Brink W. Nalmefene for the management of alcohol dependence: review on its pharmacology, mechanism of action and meta-analysis on its clinical efficacy // European Neuropsychopharmacology. 2016; 26(12):1941–1949. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.10.008

«Selincro 18mg film-coated tablets». UK Electronic Medicines Compendium. September 2016.

Technology appraisal guidance [TA325]: Nalmefene for reducing alcohol consumption in people with alcohol dependence // NICE. 26 November 2014.

Palpacuer C., Laviolle B., Boussageon R., Reymann J.M., Bellissant E., Naudet F. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials // PLOS Medicine. 2015; 12(12):1001924. doi:10.1371/journal.pmed.1001924

Paille F., Martini H. Nalmefene: a new approach to the treatment of alcohol dependence // Substance Abuse and Rehabilitation. 2014; 5(5):87–94. doi:10.2147/sar.s45666

Label information. U.S. Food and Drug Administration"Archived copy" (PDF). Archived from the original on October 13, 2006. Retrieved 2014-11-07.

Aubin H.J., Sørensen P., Von der Goltz C. Effect of nalmefene as needed on alcohol consumption and mood in alcohol dependent patients with comorbid mood disorder // European Neuropsychopharmacology. 2014; 24:672–673. doi:10.1016/s0924-977x(14)71083-1

Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. www.accessdata.fda.gov. Дата обращения 20 марта 2016

Michel M.E., Bolger G., Weissman B.A. Binding of a new opiate antagonist, nalmefene, to rat brain membranes // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 1985; 7(4):175–177. PMID: 2991678

Bart G., Schluger J.H., Borg L., Ho A., Bidlack J.M., Kreek M.J. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? // Neuropsychopharmacology. 2005; 30(12):2254–2262. doi:10.1038/sj.npp.1300811

Walker B.M., Koob G.F. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence // Neuropsychopharmacology. 2008; 33(3):643–652. doi:10.1038/sj.npp.1301438

Chavkin C., James I.F., Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor // Science. 1982; 215(4531):413–415. doi:10.1126/science.6120570

Markou A., Kosten T.R., Koob G.F. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis // Neuropsychopharmacology. 1998; 18(3):135–174. doi:10.1016/S0893-133X(97)00113-9

Walker B.M., Valdez G.R., McLaughlin J.P., Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence // Alcohol. 2012; 46(4):359–370. doi:10.1016/j.alcohol.2011.10.006

Selincros 18mg film-coated tablets (nalmefene), 2013. Summary of Product Characteristics. Lundbeck Limited

Ingman K., Hagelberg N., Aalto S., Någren K., Juhakoski A., Karhuvaara S., et al. Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing // Neuropsychopharmacology. 2005; 30(12):2245–2253. doi:10.1038/sj.npp.1300790

Donnerstag N., Schneider T., Lüthi A., Taegtmeyer A., Raetz Bravo A., Mehlig A. Severe opioid withdrawal syndrome after a single dose of nalmefene // European Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 71(8):1025–1026. doi:10.1007/s00228-015-1884-1

Dixon R., Howes J., Gentile J., Hsu H.B., Hsiao J., Garg D., et al. Nalmefene: intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1986; 39(1):49–53. doi:10.1038/clpt.1986.9

European Medicines Agency. Selincro (nalmefene): EU summary of product characteristics. 2013. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf. Accessed 28 June 2013.

Kranzler H., Edenberg, H. Pharmacogenetics of Alcohol and Alcohol Dependence Treatment // Current Pharmaceutical Design. 2010; 16(19):2141–2148. doi:10.2174/138161210791516387

Arias A.J., Armeli S., Gelernter J., Covault J., Kallio A., Karhuvaara S., Kranzler H.R., et al. Effects of Opioid Receptor Gene Variation on Targeted Nalmefene Treatment in Heavy Drinkers // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2008; 32(7):1159–1166. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.x

9.2.9. Фармакогенетика налтрексона

Налтрексон (НЛТ) – синтетический опиоид, производное нороксиморфона, ЛС, широко используемое в наркологической практике. В Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым названием Вивитрол. Основным показанием к применению НЛТ является фармакотерапия алкогольной или опиоидной зависимости [1,2]. НЛТ уменьшает количество и частоту употребления алкоголя [3]. НЛТ эффективнее других препаратов способен снижать тягу к алкоголю [4]. В отношении зависимости от героина показано, что инъекционная форма НЛТ длительного действия значительно снижает частоту употребление героина по сравнению с плацебо [5]. Препарат способен ослабить тягу к опиоидам через несколько недель регулярного приема, а также снизить риск передозировки [6]. НЛТ иногда использовался для терапии диссоциативных расстройств [7]. Некоторые исследования показывают его эффективность при фибромиалгии [8]. НЛТ, в форме комбинированного ЛС (бупропион / НЛТ) также используется для лечения ожирения [9].

Впервые НЛТ был синтезирован в 1963 году З. Метоссианом в EndoLaboratories. Было обнаружено, что пероральная форма является активным, пролонгированным и сильным антагонистом эндегонных опиоидов [10]. Препарат продемонстрировал преимущества перед более ранними аналогами, такими как циклазоцин, налорфин и налоксон. В отличие от этих препаратов его характеризовала выраженная фармакологическая активность, отсутствие дисфории и большая продолжительность действия, позволяющая принимать его один раз в день [11]. Препарат был одобрен FDA к терапии зависимости от опиоидов в 1984 году под торговой маркой Trexan, а также для перорального лечения алкогольной зависимости в 1995 году [12]. Состав депо для внутримышечных инъекций был одобрен FDA под торговой маркой Вивитрол для алкогольной зависимости в 2006 году и зависимости от опиоидов в 2010 году [13]. Наиболее распространенными НР НЛТ являются жалобы со стороны пищеварительной системы, такие как диарея и спазмы в животе. НР могут также включать нарушения сна, беспокойство и головные боли [1].

Механизм действия

НЛТ является конкурентным антагонистом по отношению к ряду изоформ опиоидного рецептора. НЛТ и его активный метаболит 6β-налтрексол являются полными конкурентными антагонистами μ-опиоидного рецептора (MOR), ϰ-опиоидного рецептора (KOR) и в меньшей степени δ-опиоидного рецептора (DOR) [14]. Их блокада является основой клинического действия НЛТ - он блокирует или ослабляет действие экзогенных опиоидов. Механизм его действия при алкогольной зависимости обусловлен антагонизмом к к-опиоидным рецепторам [15], который блокирует действие эндогенного опиоидного пептида динорфина [16, 17]. НЛТ может предотвратить угнетение дыхательного центра.

Лекарственные формы

НЛТ – белый кристаллический порошок, растворимый в воде. Препарат представлен разнообразным спектром лекарственных форм: таблетированная и капсулированная (50 мг), порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия (430 мг) [18, 19].

Фармакокинетика

НЛТ-гидрохлорид быстро и почти полностью (около 96%) всасывается из ЖКТ после перорального приема, подвергаясь интенсивной биотрансформации при первом прохождении через печень. Только 5-40% перорально вводимой дозы достигает системного кровообращения без изменений [20]. Сообщалось о значительных межиндивидуальных вариациях абсорбции препарата в течение первых 24 часов после однократного приема [21]. По имеющимся данным, биодоступность таблеток НЛТ-гидрохлорида аналогична биодоступности перорального раствора. Пиковые концентрации НЛТ и активного метаболита (6-β-налтрексола) в ПК обычно достигаются в течение 1 часа после перорального приема [22]. Связывание с белками ПК примерно 21–28%. Метаболизируется препарат в печени за счет восстановления 6-кетогруппы НЛТ до активного метаболита 6-β-налтрексола (6-β-гидроксиНЛТ) [23]. Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов [24].

Фармакогенетика

Для НЛТ характерна ярко выраженная межиндивидуальная вариабельность эффективности фармакотерапии [25, 26]. Выделить группу нон-респондеров возможно на основе оценки предикторов терапевтического ответа. В качестве последних рядом авторов были выбраны гены δ и μ -опиоидных рецепторов (*OPRM1* и *OPRD1* соответственно) (табл. 1).

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии НЛТ

Продукт	Ген	Вариант	Результат	Автор
Допаминбета-гидроксилаза	DBH	rs1611115 NC 000009.12: G.133635393T>C	Носительство генотипа CT и TT ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа CC	27
δ-опиоидный рецептор	OPRD1	rs4654327 NC_000001.11:g.28863626G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа GG	28
μ- опиоидный рецептор	OPRM1	rs1799971 NC_000006.12:g.154039662A>G	Носительство генотипа AG и GG ассоциировано с высокой эффективностью терапии по сравнению с носительством генотипа AA	29, 30, 31, 32
			Носительство аллели – нет ассоциации	33, 34
			Носительство аллели – нет ассоциации	35

Гены *OPRD1* и *OPRM1* Большинство фармакогенетических исследования выявило ассоциацию носительства ОНВ rs1799971 с выраженностью терапевтического ответа на НЛТ. Исследователями было обнаружено, что носители аллели G (в генотипах GG и AG) проявляют большую толерантность к алкоголю [29, 30] и более низкие показатели рецидивов [31, 32]. В некоторых исследования данную ассоциацию обнаружить не удалось [33, 34, 35].

Ген *DBH* кодирует дофамин-бета-гидроксилазу, ответственную за биотрансформацию дофамина в норадреналин. Показано, что дофамин играет роль в формировании аддиктивного поведения, обуславливая мотивацию к поиску и приему ПАВ [27]. В работе Arias A.J. была продемонстрирована связь между носительством ОНВ rs1611115 и способностью к воздержанию от алкоголя при терапии НЛТ, при этом носители аллели T демонстрировали значительно более длительное воздержание от приема алкоголя [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Naltrexone Monographfor Professionals - Drugs.com. https://www.drugs.com/monograph/naltrexone.html Published 2019. Accessed May 25, 2019.

Aboujaoude E., Salame W.O. Naltrexone: A Pan-Addiction Treatment? // CNS Drugs. 2016; 30(8): 719–733. doi:10.1007/s40263-016-0373-0.

Donoghue K., Elzerbi C., Saunders R., Whittington C., Pilling S., Drummond C. The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence, Europe versus the rest of the world: a meta-analysis // Addiction. 2015; 110 (6): 920–930. doi:10.1111/add.12875.

Maisel N.C., Blodgett J.C., Wilbourne P.L., Humphreys K., Finney J.W. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? // Addiction. 2013; 108 (2): 275–293. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x.

Sharma A., Kelly S.M., Mitchell S.G., Gryczynski J., O'Grady K.E., Schwartz R.P. Update on Barriers to Pharmacotherapy for Opioid Use Disorders // Current Psychiatry Reports. 2017; 19 (6): 35. doi:10.1007/s11920-017-0783-9.

Sharma B., Bruner A., Barnett G., Fishman M. Opioid Use Disorders // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2016; 25 (3): 473–487. doi:10.1016/j.chc.2016.03.002.

Simeon D., Abugel J. Feeling Unreal: Depersonalization Disorder and the Loss of the Self // Oxford University Press. pp. 166– ISBN 978-0-19-976635-2.

Younger J., Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study // Pain Medicine. 2009; 10 (4): 663–672. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00613.x.

Naltrexone/bupropion for obesity // Drug and Therapeutics Bulletin. 2017; 55(11): 126–129. doi:10.1136/dtb.2017.11.0550.

National Research Council (U.S.). Committee on Problems of Drug Dependence (1974). Report of the Thirty-sixth Annual Scientific Meeting: Committee on Problems of Drug Dependence, Mexico City, March 10-14, 1974. NationalAcademies. pp. 265–. NAP:13963.

Sadock B.J., Sadock V.A., Sussman N. (2012). Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment // Lippincott Williams&Wilkins. p. 265. ISBN 9781451154467.

H. Thomas Milhorn (2017). Substance Use Disorders: A Guide for the Primary Care Provider. Springer International Publishing. pp. 88–. ISBN 978-3-319-63040-3.

Vivitrol - Drugs.com. https://www.drugs.com/pro/vivitrol.html. Published 2019. Accessed Jan 1, 2019.

Niciu M.J., Arias A.J. Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders // CNSDrugs. 2013; 27 (10): 777–787. doi:10.1007/s40263-013-0096-4.

Walker B.M., Koob G.F. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence // Neuropsychopharmacology. 2007; 33 (3): 643–652. doi:10.1038/sj.npp.1301438.

Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis // The Lancet Psychiatry. 2016; 3(8): 760–73. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.

Swift R.W., Whelihan W., Kuznetsov O., Buongiorno G., Hsuing H. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication // American Journal of Psychiatry. 1994; 151(10): 1463–1467. doi:10.1176/ajp.151.10.1463.

DrugBank: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00704.

Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process.

Meyer M.C., Straughn A.B., Lo M.W., Schary W.L. Whitney C.C. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration // The Journal of Clinical Psychiatry. 1984; 45(9 Section 2): 15-19. PMID 6469932.

Gold M.S., Dackis C.A., Pottash A.L.C., Sternbach H.H., Annitto W.J., Martin D., Dackis M.P. Naltrexone, opiate addiction, and endorphins // Medicinal Research Reviews. 1982; 2(3): 211–246. doi:10.1002/med.2610020302.

Verebey K., Volavka J., Mule S.J., Resnick R.B. Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1976; 20(3): 315–328. doi:10.1002/cpt1976203315.

Malspeis L., Bathala M.S., Ludden T.M., Bhat H.B. , Frank S.G. , Sokoloski T.D . et al. Metabolic reduction of naltrexone. I. Synthesis, separation and characterization of naloxone and naltrexone reduction products and qualitative assay of urine and bile following administration of naltrexone, α-naltrexol, or β-naltrexol // Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology. 1975; 12(1) :43-65. PMID 810832.

Wall M.E., Brine D.R., Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration // Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals. 1981; 9:369-375. PMID 6114837.

Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response // Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2001; 2(1): 9–39. doi:10.1146/annurev.genom.2.1.9.

Bond C., LaForge, K. S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L. et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998; 95(16): 9608 –9613. doi:10.1073/pnas.95.16.9608.

Arias A.J., Gelernter J., Gueorguieva R., Ralevski E., Petrakis I.L. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // The American Journalon Addictions. 2014; 23(3), 288–293. doi:10.1111/j.1521-0391.2014.12102.x.

Ashenhurst J.R., Bujarski S., Ray L.A. Delta and kappa opioid receptor polymorphisms influence the effects of naltrexone on subjective responses to alcohol // Pharmacology Biochemistryand Behavior. 2012; 103(2), 253–259. doi:10.1016/j.pbb.2012.08.019.

Ray L.A., Bujarski S., Chin P.F., Miotto K. Pharmacogenetics of Naltrexone in Asian Americans: A Randomized Placebo-Controlled Laboratory Study // Neuropsychopharmacology. 2011; 37(2): 445–455. doi:10.1038/npp.2011.192.

Ray R., Jepson C., Patterson F., Strasser A., Rukstalis M., Perkins K. et al. Association of OPRM1 A118G variant with the relative reinforcing value of nicotine // Psychopharmacology. 2006; 188(3), 355–363. doi:10.1007/s00213-006-0504-2.

Anton, R. F., Oroszi, G., O'Malley, S., Couper, D., Swift, R., Pettinati, H. et al. An Evaluation of μ-Opioid Receptor (OPRM1) as a Predictor of Naltrexone Response in the Treatment of Alcohol Dependence // Archivesof General Psychiatry. 2008; 65(2): 135. doi:10.1001/archpsyc.65.2.135.

Oslin D.W., Leong S.H., Lynch K.G., Berrettini W., O'Brien C.P. Gordon A.J., Rukstalis M. Naltrexone vs Placebo for the Treatment of Alcohol Dependence // JAMA Psychiatry. 2015; 72(5), 430. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053.

Coller J.K., Cahill S., Edmonds C., Farquharson, A. L., Longo, M., Minniti, R. et al. OPRM1 A118G genotype fails to predict the effectiveness of naltrexone treatment for alcohol dependence // Pharmacogeneticsand Genomics. 2011; 21(12): 902–905. doi:10.1097/fpc.0b013e32834c5445.

Foulds J.A., Ton K., Kennedy M.A., Adamson S.J., Mulder R.T., Sellman J.D. OPRM1 genotype and naltrexone response in depressed alcohol-dependent patients // Pharmacogenetics and Genomics. 2015; 25(5): 270–273. doi:10.1097/fpc.0000000000000128.

Anton R.F., Voronin K.K., Randall P.K., Myrick H., Tiffany A. Naltrexone Modification of Drinking Effects in a Subacute Treatment and Bar-Lab Paradigm: Influence ofOPRM1and Dopamine Transporter (SLC6A3) Genes // Alcoholism: Clinicaland Experimental Research. 2012; 36(11): 2000–2007. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01807.x.

9.2.10. Фармакогенетика ондасетрона

Ондансетрон (ОНД) - селективный антагонист рецептора серотонина 3 подтипа (5-НТ3), был введен в клиническую практику в качестве противорвотного ЛС при тошноте и рвоте, вызванных химиотерапией, лучевой терапией, анестезией или хирургическим вмешательством [1]. Применение ОНД в этих условиях является как профилактическим, так и терапевтическим. Препарат обладает хорошей эффективностью, безопасностью и фармакоэкономическим профилем по сравнению с другими препаратами из группы противорвотных средств, а именно антидофаминергическими, антигистаминными и антихолинергическими средствами. Недавние исследования показывают его возможное применение при терапии аддиктивных расстройств, таких как алкоголизм [2], зависимость от кокаина [3], зависимость от опиоидов [4], а также для лечения тревожные расстройства [5] и синдром Туретта [6].

ОНД является перспективным ЛС для терапии алкоголизма. Обширная база научных исследова-

ний указывает, что 5-НТ3 рецепторы участвуют в нескольких важных нейрохимических и поведенческих эффектах алкоголя, включая алкогольное опьянение, а также в аддиктивном поведении и алкогольной зависимости. Показано, что этиловый спирт, изменяет функцию рецептора 5-НТ3, возможно, путем воздействия на сам рецепторный белок [7]. Антагонисты 5-НТ3-рецепторов снижают потребление алкоголя, что было показано на экспериментальных моделях [9]. Роль ОНД в лечении алкоголизма подтверждается и клиническими исследованиями, хотя их результаты остаются противоречивыми. В двух независимых исследованиях было показано, что ОНД может применяться при лечении алкоголизма. В одном из них авторы пришли к следующему выводу: ОНД ослабляет вызванные низкими дозами алкоголя положительные субъективные эффекты, предотвращая дальнейшее желание употреблять алкоголь [10]. В другом крупномасштабном клиническом исследовании ОНД снизил влечение пациентов к алкоголю и увеличил частоту воздержания от его употребления среди пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, с ранним началом заболевания, плохо реагирующих на психосоциальное терапию [11, 2].

Механизм действия

ОНД является мощным, высокоселективным, конкурентным антагонистом рецепторов 5-НТ3. Он также демонстрирует незначительную аффинность к другим подтипам рецепторов, включая 5-НТ1В, 5-НТ1С, 5-НТ4, опиоидные и а1-адренергические рецепторы [12]. Препарат обладает селективностью 1000:1 в отношении рецепторов 5-НТ3 [13], действуя при это как на ЦНС, так и на периферическую нервную систему. ОНД, вероятно, ингибирует 5-НТ3 рецепторы в следующих областях ЦНС: область пострема, ядро одиночного пути, миндалевидное тело и дорсальное ядро шва. Он также ингибирует высвобождение дофамина в прилежащем ядре. В периферической нервной системе ОНД ингибирует рецепторы 5-НТ3, блокируя тем самым деполяризацию вагусных афферентных нейронов и чувствительных нейронов кишечника, что приводит к ослаблению ноцицептивной реакции [13].

Лекарственные формы

ОНД доступен как для перорального, так и для внутривенного введения. В обеих лекарственных формах ОНД представлен в виде моногидрохлорида дигидрата. Перорально препарат можно принимать вместе с пищей или антацидами без какого-либо значительного влияния на его биодоступность. Форма для внутривенного введения представляет собой изотонический водный раствор, дополненный буферной смесью (pH 3,5: натрия цитрат и лимонной кислоты моногидрат). Его вводят внутривенно медленно либо инъекционно, либо инфузионно в течение нескольких минут [14].

Фармакокинетика

Биодоступность пероральной формы ОНД составляет 60%. Относительно низкая биодоступность обусловлена эффектом первого прохождения через печень. Пиковая концентрация ОНД в ПК достигается примерно через 1,5 ч. после перорального приема. Большая часть ОНД, около 75%, связана с белками ПК. Препарат имеет большой объем распределения, приблизительно 160 л. [15]. Основным путем метаболизма ОНД (95%) является метаболизм в печени системой цитохрома Р450 [16]. ОНД является субстратом для печеночных ферментов цитохрома Р450 человека, включая CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4 [17]. ОНД метаболизируется путем гидроксилирования у индольного фрагмента до 7- и (главным образом) 8-гидроксиондансетрона [18]. Неактивные метаболиты выводятся с мочой и калом. Период полувыведения после однократного приема внутрь 8 мг или внутривенного введения составляет приблизительно 3-4 часа и может быть увеличен до 6-8 часов у пожилых людей. Уровень клиренса медленнее у женщин и пожилых людей, но считается, что это различие не имеет какого-либо клинического значения [19]. Фармакокинетика ОНД у детей, по-видимому, аналогична таковой у взрослых. Для пациентов с умеренной или тяжелой печеночной дисфункцией рекомендуется меньшие дозы ОНД, особенно когда препарат используется в постепенно увеличивающейся дозировке в течение определенного периода времени, как в случае применении при онкологических заболеваниях [14]

Фармакогенетика

Фармакогенетические аспекты действия ОНД при алкоголизме и зависимости кокаина изучены недостаточно. В научной литературе представлены результаты единичных исследований (табл.1).

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ОНД

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Переносчик серотонина	SLC6A4	rs1042173	Носительство генотип TT / LL (rs1042173) ассоциировано с увеличением длительности периода трезвости	20
CYP2D6	CYP2D6	CYP2D6*2xN	Носительство аллели CYP2D6*2xN ассоциировано с низкой эффективностью терапии у женщин	21
		CYP2D6*1xN/ *2	Носительство CYP2D6*1xN/*2 - ассоциировано с низкой эффективностью терапии у женщин	
		CYP2D6*1xN	Носительство аллели CYP2D6*1xN ассоциировано с низкой эффективностью терапии у женщин	

Ген SLC6A4 Ген транспортера серотонина *SLC6A4*, расположенный на хромосоме 17q11.1 – q12, кодирует внутриклеточный белок 5-HTT [22]. Промотор гена *SLC6A4* содержит функциональную полиморфную область (5›-регуляторная область 5-HTT; 5›-HTTLPR) с длинной формой (L), которая имеет дополнительные 44 п.о., в отличии от короткого варианта (S). Варианты 5'-HTTLPR активно изучается в отношении возможной связи с широким спектром психических расстройств. Носительство аллели S ассоциировано с высоким риском развития тревожных [24] и депрессивных нарушений [25], в то время как носительство аллели L - обсессивно-компульсивных расстройств [26] и лучшим ответом при терапии депрессии [27]. Носительство полиморфных вариантов гена *SLC6A4* также может оказывать влияние на расстройства, связанные с употреблением ПАВ, включая алкогольную зависимость [28]. Показано, что как носительство генотипа LL / TT (rs1042173) 5'-HTTLPR является значимым предиктором увеличения длительности поддержания трезвости при лечении ОНД [20].

Ген CYP2D6 Многие из используемых в настоящее время антагонистов 5-HT3 метаболизируются с помощью ферментов цитохрома P450. Фермент CYP2D6 отвечает за основную часть метаболизма долазетрона и трописетрона [17] и частично отвечает за метаболизм ОНД, который также метаболизируется ферментами CYP3A4 и CYP1A2 [29]. Из-за множества метаболических ферментов, способных метаболизировать ОНД, вероятно, что ингибирование или потеря одного фермента (например, низкая активность фермента CYP2D6) будет компенсироваться другими и может привести лишь к небольшому изменению скорости клиренса ОНД. Ген *CYP2D6* является высокополиморфным, что приводят к различным фенотипическим проявлениям повышенной, пониженной или отсутствующей ферментативной активности [30]. В исследовании 2005 года было показано, что пациенты-носители генотипов CYP2D6*1xN, *2 и *2N являются СБМ с повышенным риском развития недостаточного ответа при терапии ОНД [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ye J.H., Ponnudurai R., Schaefer R. Ondansetron: A Selective 5-HT3 Receptor Antagonist and Its Applications in CNS-Related Disorders // CNS Drug Reviews. 2006; 7(2), 199–213. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00195.x.

Johnson B.A., Roache J.D., Javors M.A., DiClemente C.C., Cloninger C.R., Prihoda T.J. et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial // JAMA 2000; 284:963–971. doi: 10.1001/jama.284.8.963.

Davidson C., Lazarus C., Lee T.H., Ellinwood E.H. Ondansetron, given during the acute cocaine withdrawal, attenuates oral cocaine self-administration // European Journal of Pharmacology. 2004; 503(1-3), 99–102. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.09.041.

Pinelli A., Trivulzio S., Tomasoni L. Effects of ondansetron administration on opioid withdrawal syndrome observed in rats // European Journal of Pharmacology. 1997; 340(2-3), 111–119. doi:10.1016/s0014-2999(97)01349-6.

Freeman A.M., Westphal J.R., Norris G.T., Roggero B.A., Webb P.B., Freeman K.L. et al. Efficacy of ondansetron in the treatment of generalized anxiety disorder // Depress Anxiety. 1997; 5(3):140-1. PMID: 9323456.

Toren P., Laor N., Cohen D.J., Wolmer L., Weizman A.. Ondansetron treatment in patients with Tourette's syn-

drome // International Clinical Psychopharmacology. 1999 Nov;14(6):373-6. PMID: 10565805.

Lovinger D.M. 5-HT3 receptors and the neural actions of alcohols: An increasingly exciting topic // Neurochemistry International. 1999; 35(2): 125–30. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00054-6.

Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function // Neuropharmacology. 1999; 38(8): 1083–152. doi: 10.1016/s0028-3908(99)00010-6.

McBride W.J., Li T.K. Animal models of alcoholism: Neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents // Critical Reviews in Neurobiology. 1998; 12(4): 339–369. PMID: 10348615.

Johnson B.A., Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings // Psychopharmacology (Berl) 2000; 149(4): 327–334. doi: 10.1007/s002130000371.

Johnson B.A., Ait-Daoud N. Medications to treat alcoholism // Alcohol Research and Health. 1999; 23:99–106.

Cunningham R.S. 5-HT3 receptor antagonists: A review of pharmacology and clinical efficacy // Oncology Nursing Forum. 1997; 24(7): 33–40. PMID: 9282379

Butler A., Hill J.M., Ireland S.J., Jordan C.C., Tyers M.B. Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT3 receptors // British Journal of Pharmacology. 1988; 94(2): 397–412. doi: 10.1111/j.1476-5381.1988.tb11542.x.

Zofran (ondansetron hydrochloride) and clinical pharmacology. In: Zofran Product Information, released by GlaxoWellcome, Research Triangle Park, NC. 1999.

Wilde M.I., Markham A. Ondansetron. A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications // Drugs. 1996; 52(5):773–794. doi: 10.2165/00003495-199652050-00010.

Pritchard J. F. Ondansetron metabolism and pharmacokinetics // Seminars in Oncology. 1992; 19(4): 9-15. PMID: 1387254.

Fischer V., Vickers A.E., Heitz F., Mahadevan S., Baldeck J.P., Minery P., Tpes R. The polymorphic cytochrome P4502D6 is involved in the metabolism of both 5-hydroxytryptamine antagonists, tropisetron and ondansetron // Drug Metabolism and Disposition: the biological fare of chemicals. 1994; 22(2): 269-74. PMID: 8013282.

Saynor D.A., Dixon C.M. The metabolism of ondansetron // European Journal of cancer and Clinical Oncology. 1989; 25(1): 75-77. PMID: 2533904.

Russell D., Kenny G.N. 5-HT3 antagonists in postoperative nausea and vomiting // British Journal of Anesthesia. 1992; 69(7): 63–68. doi: 10.1093/bja/69.supplement_1.63s.

Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., Seneviratne, C., Roache, J. D., Javors, M. A., Wang, X.-Q., et al. Pharmacogenetic Approach at the Serotonin Transporter Gene as a Method of Reducing the Severity of Alcohol Drinking // American Journal of Psychiatry. 2011; 168(3): 265–275. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10050755.

Candiotti K.A., Birnbach D.J., Lubarsky D.A., Nhuch F., Kamat A., Koch W.H., et al. The Impact of Pharmacogenomics on Postoperative Nausea and Vomiting // Anesthesiology. 2005; 102(3), 543–549. doi:10.1097/00000542-200503000-00011.

Ramamoorthy S., Bauman A.L., Moore K.R., Han H., Yang-Feng T., Chang A.S., et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization // Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA. 1993; 90(6): 2542–2546. doi: 10.1073/pnas.90.6.2542.

Esterling L.E., Yoshikawa T., Turner G., Badner J.A., Bengel D., Gershon E.S., et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene and bipolar affective disorder // American Journal of Medical Genetics. 1998; 81(1): 37–40. PMID: 9514585.

Williams L.M., Gatt J.M., Schofield P.R., Olivieri G., Peduto A., Gordon E. "Negativity bias" in risk for depression and anxiety: brainbody fear circuitry correlates, 5-HTT-LPR, and early life stress // Neuroimage. 2009; 47(3): 804–814. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.009.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science NY. 2003; 301(5631): 386–389. doi: 10.1126/science.1083968.

Bloch M.H., Landeros-Weisenberger A., Sen S., Dombrowski P., Kelmendi B., Coric V., et al. Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessivecompulsive disorder: systematic review // American Journal of Medical Genetic. Part B, Neuropsychiatric Genetics. 2008; 147B(6): 850–858. doi: 10.1002/ajmg.b.30699.

Huezo-Diaz P., Uher R., Smith R., Rietschel M., Henigsberg N., Marusic A., et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene // British Journal of Psychiatry. 2009; 195(1): 30–38. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062521.

Li M.D., Burmeister M. New insights into the genetics of addiction // Nature Reviews. Genetics. 2009; 10(4): 225–231. doi: 10.1038/nrg2536.

Dixon C.M., Colthup P.V., Serabjit-Singh C.J., Kerr B.M., Boehlert C.C., Park G.R., Tarbit M.H. Multiple forms of cytochrome P450 are involved in the metabolism of ondansetron in humans // Drug Metabolism and Disposition. 1995; 23(11): 1225–30. PMID: 8591723.

Kim M.K., Cho J.Y., Lim H.S., Hong K.S., Chung J.Y., Bae K.S., et al. Effect of the CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of tropisetron in healthy Korean subjects // European Journal of Clinical Pharmacology. 2003; 59(2): 111–6. DOI: 10.1007/s00228-003-0595-1.

9.2.11. Фармакогенетика прегабалина

Прегабалин (ПГБ) – 3-замещенное производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ЛС, применяемое при эпилепсии [1], фибромиалгии [2], генерализованном тревожном расстройстве [3], а также по ряду других показаний [4], в том числе синдром отмены этанола и бензодиазепинов [5]. Существуют доказательства клинической эффективности ПГБ: в исследованиях, посвященных фармакотерапии алкогольной зависимости [6], отмечают уменьшение симптомов абстиненции, ослабление тяги к алкоголю [7] и сокращение числа рецидивов, особенно у пациентов с коморбидным генерализованным тревожным расстройством [8]. По эффективности ПГБ приближается к налтрексону. Так, в исследовании G. Martinotti, индекс употребления алкоголя и выраженность тяги к нему между группами налтрексона и ПГБ существенно не

различались. По сравнению с налтрексоном ПГБ демонстрировал более выраженный противотревожный эффект, снижая также агрессивность и частоту рецидивов [9]. ПГБ оказался более эффективен у пациентов, имевших коморбидные психические расстройства. Тем не менее, по данным крупномасштабного обзора, на момент 2016 года доказательная база эффективности применения ПГБ в наркологии недостаточна [10].

ПГБ был синтезирован в 1990 году как противосудорожное средство. Он был синтезирован Ричардом Андрушкевичем и Ричардом Брюсом Сильверманом [11]. Молекула (S)-3-(Аминометил)-5-метилгексановой кислоты обладала структурой, способной активно проникать через ГЭБ. В структурах ЦНС она активировала декарбоксилазу L-глутаминовой кислоты. Сильверман рассчитывал, что фермент увеличит выработку ингибирующего нейротрансмиттера ГАМК и будет обладать противосудорожным эффектом [12]. Препарат был одобрен в Европейском Союзе в 2004 году. В тот же год FDA одобрило препарат для терапии эпилепсии, невропатической боли при диабете и постгерпетической невралгии. Спустя год препарат появился на рынке под торговой маркой Lyrica [13]. Среди основных преимуществ препарата выделяют хорошую переносимость, быстро проходящие и маловыраженные НР [14]. Чаще всего во время терапии пациенты испытывают головные боли, головокружение, сонливость и проблемы со зрением [15]. Более серьезным НР является формирование лекарственной зависимости [16], ангионевротического отёка и повышение суицидальной настроенности [17].

Механизм действия

ПГБ является габапентиноидом, оказывающим свой основной клинический эффект путем ингибирования потенциал-зависимых кальциевых каналов [18,19]. ПГБ является лигандом сайта связывания субъединицы α2δ потенциал-зависимых кальциевых каналов, выступая как ингибитор всех потенциал-зависимых кальциевых каналов, содержащих субъединицу α2δ [20]. Несмотря на то, что ПГБ является аналогом ГАМК, он не обладает аффинностью к рецепторам ГАМК, не метаболизируется в ГАМК или другой агонист ГАМК-рецепторов in vivo и не модулирует напрямую транспорт или метаболизм ГАМК [19]. ПГБ вызывает дозозависимое увеличение экспрессии декарбоксилазы L-глутаминовой кислоты в ГМ. Этот фермент ответственен за синтез ГАМК, следовательно, ПГБ может иметь опосредованные ГАМК-ергические эффекты, повышая уровень ГАМК в ГМ [21]. В настоящее время нет доказательств того, что эффекты ПГБ опосредованы каким-либо механизмом, кроме ингибирования α2δ-содержащих потенциал-зависимых кальциевых каналов. В соответствии с этим, ингибирование α2δ-1-содержащих потенциал-зависимых кальциевых каналов, по-видимому, отвечает за его противосудорожное, анальгетическое и анксиолитическое действия. Было обнаружено, что ПГБ обладает в более чем в 6 раз большей аффинностью к α2δ-субъединице, чем габапентин [22]. На животных моделях ПГБ оказался в 2–4 раза сильнее, чем габапентин в качестве анальгетика, и в 3–10 раз сильнее, чем габапентин в качестве противосудорожного средства [23].

Лекарственные формы

ПГБ представляет собой твердое кристаллическое вещество, свободно растворимо в воде как в основных, так и кислых водных средах. Выпускается в форме капсул с 25, 75, 150 и 300 мг активного вещества (ПГБ). Наиболее известен также под торговыми названиями «Лирика», «Альгерика» и «Прегабалин-Рихтер».

Фармакокинетика

ПГБ попадает в кровоток из кишечника путем активного транспорта, опосредованного через нейтральный транспортер аминокислот 1 (LAT1, SLC7A5) [23]. Препарат демонстрирует линейную фармакокинетику и отсутствие насыщения абсорбции, что является свидетельством альтернативных путей абсорбции (LAT1 быстронасыщаем [18]. Биодоступность пероральной формы ПГБ оценивается в пределах 90% или более во всем диапазоне клинических доз (от 75 до 900 мг / день и более) [25]. Пища не оказывает существенного влияния на биодоступность. ПГБ быстро всасывается при приеме натощак, при этом Tmax обычно меньше или равно 1 ч при дозировке 300 мг или менее [18]. Было обнаружено, что пища существенно задерживает абсорбцию ПГБ и значительно снижает пиковые уровни, не влияя на биодоступность препарата. Значения Tmax для ПГБ составляют 0,6 часа на голодный желудок и 3,2 часа во время еды, в этом же случае Cmax снижается на 25–31% [25]. ПГБ проникает в ЦНС через ГЭБ [20]. Однако из-за своей низкой липофильности ПГБ требует активного транспорта через ГЭБ. LAT1 активно экспрессируется в структурах ГЭБ [21] и транспортирует ПГБ в ГМ [27]. Было показано, что ПГБ проникает через плаценту и присутствует в молоке кормящих крыс. Объем распределения пероральной формы ПГБ у людей составляет примерно 0,56 л / кг. ПГБ не связан с белками плазмы крови (<1%) [25]. ПГБ почти не подвергается метаболизму [26]. Радионуклидным методом было обнару-

жено, что приблизительно 98% ПГБ экскретируется с мочой в неизменённом виде, остальное количество составляет его основной метаболит - N-метилПГБ. Период полувыведения составляет примерно 6 часов [24].

Фармакогенетика

Продемонстрирована значимая ассоциацию анальгетического эффекта габапентина и ПГБ с генотипом 11 инбредных линий лабораторной мыши. В каждом случае отмечалась значительная зависимость действия препарата от генотипа исследуемой линии, что указывает на то, что чувствительность к ПГБ детерминирована генетически. Авторы указывают, что их результаты могут свидетельствовать об результативности будущих фармакогенетических исследований ПГБ [28]. В качестве перспективных маркеров эффективности и безопасности терапии ПГБ можно рассматривать полиморфные варианты генов LAT1 транспортера (SLC7A5) rs4240803 [29] и α2δ-субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов (CACNA2D2) c.1295delA (p.Asn432fs) [30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Hamandi K., Sander J.W. Pregabalin: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy // Seizure. 2006; 15(2):73-78. doi: 10.1016/j.seizure.2005.11.005

Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J., Russell I.J., Dworkin R.H., Corbin A.E., et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis & Rheumatism. 2005; 52(4):1264-1273. doi: 10.1002/art.20983

Frampton J.E. Pregabalin: A Review of its Use in Adults with Generalized Anxiety Disorder // CNS Drugs. 2014; 28(9):835–54. doi:10.1007/s40263-014-0192-0

Iftikhar I.H., Alghothani L., Trotti L.M. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis // European Journal of Neurology. 2017; 24(12):1446–1456. doi:10.1111/ene.13449

Oulis P., Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence // CNS neuroscience & therapeutics. 2010; 16(1):45-50. doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00120.x.

Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E., Mikhailov A., Neznanov N. Pregabalin reduces smoking and drinking in alcohol dependent subjects // Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29(1): S176-S177. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.300.

Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., Mazza M., Janiri L., Bria, P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence // Advances in therapy. 2008; 25(6):608-618. doi:10.1007/s12325-008-0066-2.

Guglielmo R., Martinotti G., Clerici M., Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. Advances in therapy. 2012; 29(11):947-957. doi:10.1007/s12325-012-0061-5

Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., Andreoli S., Reina D., Pomponi M., et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial // Journal of psychopharmacology. 2010; 24(9):1367-74. doi:10.1177/0269881109102623

Freynhagen R., Backonja M., Schug S., Lyndon G., Parsons B., Watt S., Behar R. Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review // CNS Drugs. 2016; 30(12):1191–1200. doi:10.1007/s40263-016-0390-z

Lowe, Derek. “Getting to Lyrica”. In the Pipeline. Science. Retrieved November 21, 2015.

Merrill, Nick (February 25, 2010). “Silverman’s golden drug makes him NU’s golden ticket”. North by Northwestern. Retrieved May 19, 2016.

Dworkin R. H., Kirkpatrick P. Pregabalin // Nature Reviews Drug Discovery. 2005; 4(6):455–6. doi:10.1038/nrd1756

Beydoun A., Uthman B.M., Kugler A.R., Greiner M.J., Knapp L.E., et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy // Neurology. 2005; 64(3):475-480. doi:10.1212/01.WNL.0000150932.48688.BE

British National Formulary:BNF 76 (76 ed.) // Pharmaceutical Press. 2018:323. ISBN 9780857113382.

Gahr M., Freudenmann R.W., Hiemke C., Kölle M.A., Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query // European journal of clinical pharmacology. 2013; 69(6):1335-1342. doi:10.1007/s00228-012-1464-6

Mutschler J., Grosshans M., Herwig U., Heekeren K., Kawohl W., Brühl A. Pregabalin-induced suicidal ideations // Pharmacopsychiatry. 2011; 44(03):119-119. doi:10.1055/s-0031-1271689

Calandre E.P., Rico-Villademoros F., Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use // Expert Review of Neurotherapeutics. 2016; 16(11):1263–1277. doi:10.1080/14737175.2016.1202764

Uchitel O.D., Di Guilmi M.N., Urbano F.J., Gonzalez-Inchauspe C. Acute modulation of calcium currents and synaptic transmission by gabapentinoids // Channels (Austin). 2010: 4(6):490–496. doi:10.4161/chan.4.6.12864

Sills G.J. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin // Current Opinion in Pharmacology. 2006: 6(1):108–13. doi:10.1016/j.coph.2005.11.003

Sze P.Y. L-Glutamate decarboxylase // Advances in Experimental Medicine and Biology. 1979; 123:59–78. doi:10.1007/978-1-4899-5199-1_4

Arora M. K., Agarwal A., Baidya D.K., Khanna P. Pregabalin in acute and chronic pain // Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. 2011; 27(3):307–14. doi:10.4103/0970-9185.83672

Bryans J. S., Wustrow D.J. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review // Medicinal Research Reviews. 1999; 19(2):149–77. doi:10.1002/(SICI)1098-1128(199903)19:2<149::AID-MED3>3.0.CO;2-B

Dickens D., Webb S.D., Antonyuk S., Giannoudis A., Owen A., Rädisch S., et al. Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5) // Biochemical Pharmacology. 2013; 85(11):1672–1683. doi:10.1016/j.bcp.2013.03.022

Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., Chapel S., Janiczek N., Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapen-

tin // Clinical Pharmacokinetics. 2010; 49(10):661–669. doi:10.2165/11536200-000000000-00000

Boado R.J., Li J.Y., Nagaya M., Zhang C., Pardridge W.M. Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 1999; 96(21):12079–12084. doi:10.1073/pnas.96.21.12079

Müller C.E. Prodrug approaches for enhancing the bioavailability of drugs with low solubility // Chemistry & Biodiversity. 2009; 6(11):2071–2083. doi:10.1002/cbdv.200900114

Chesler E.J., Ritchie J., Kokayeff A., Lariviere W.R., Wilson S.G., Mogil J.S. Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited // Pain. 2003; 106(3):325-35. doi:10.1016/s0304-3959(03)00330-0

Giglia J.L., White M.J., Hart A.J., Toro J.J., Freytes C.O., Holt C.C., et al. A single nucleotide polymorphism in SLC7A5 is associated with gastrointestinal toxicity after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014; 20(7):1014-1020. doi:10.1016/j.bbmt.2014.03.022

Pippucci T., Parmeggiani A., Palombo F., Maresca A., Angius A., Crisponi L., et al. A novel null homozygous mutation confirms CACNA2D2 as a gene mutated in epileptic encephalopathy // PLoS One. 2013; 8(12):82154. doi:10.1371/journal.pone.0082154

9.2.12. Фармакогенетика сертралина

Сертралин (СТЛ) – антидепрессант, ЛС из группы производных нафтиламина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС). Основная информация, касающаяся свойств препарата и спектра его применения в психиатрии, была приведена в главе 6. Межу тем, в последнюю декаду значительно возросла популярность СТЛ в наркологической практике. Известно, что алкогольная, кокаиновая, метамфетаминовая и опиоидная зависимости часто сопровождаются коморбидными психическими расстройствами [1]. В их патогенез как правило вовлечена система серотонинергической нейротрансмиссии. Исследования, оценивающие эффективность фармакотерапии СТЛ с целью снижения употребления алкоголя или отказа от ПАВ, имеют противоречивые результаты [2]. Как предполагает Kranzler R., это может быть следствием малого внимания к особенностям патогенеза конкретных нозологических единиц среди аддиктивных расстройств.

На данный момент имеются доказательства эффективности СТЛ при алкогольной зависимости с коморбидным психическими расстройствами [3] и без таковых [4]. Эффективность также может быть детерминирована возрастом манифестации зависимости, являясь более благоприятной для ранних форм [5]. Для зависимости от кокаина представлены противоречивые результаты: у пациентов с симптомами депрессии СТЛ продлевал период ремиссии [6], в то же время, в исследовании Teresa M. не обнаружено значимого терапевтического эффекта при лечении СТЛ [7]. Для лиц, употребляющих метамфетамин, эффект терапии оказался противоположным ожидаемому, увеличив по сравнению с плацебо тягу к ПАВ и частоту рецидивов [8]. Было показано, что вероятность воздержания от героина и кокаина была выше у пациентов, принимавших СТЛ. Исход фармакотерапии в этом случае значительно зависит от социальных факторов [9].

Фармакогенетика

Генетические факторы значительно влияют на эффективность терапии СТЛ болезней зависимости. Для СТЛ существует серия фармакогенетических исследований, отдельно посвященных терапии алкоголизма, что в свою очередь подчеркивает актуальность проблемы. Основное внимание уделяется маркерным полиморфным вариантам генов транспортёра серотонина (*SLC6A4)* и нейтротрофического фактора мозга (*BDNF*) (табл. 1).

Таблица 1.
Фармакогенетические маркеры эффективности терапии СТЛ

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Транспортёр серотонина	SLC6A4	HTTLPR: длинная форма (L-аллель), короткая форма (S-аллель)	Носительство генотипа L/L ассоциировано с высокой эффективностью терапии алкогольной зависимости	10
			Носительство генотипа S/S и S/L – нет ассоциации	11
			Носительство генотипа S/S и S/L ассоциировано с высокой эффективностью терапии у женщин	12
Нейротрофический фактор мозга	BDNF	rs6265 (Val66Met)	Носительство аллели A ассоциировано с высокой эффективностью терапии	13

Ген ***SLC6A4*** Повышение уровня серотонина (5-НТ) способно снижать количество употребляемого алкоголя в доклинических моделях [14], применение прямых или непрямых агонистов 5-НТ приводит к ограниченным в интерпретации эффектов при употреблении алкоголя у людей [15, 16]. Распределение пациентов, страдающих алкоголизмом по подтипам (А – ранее начало и Б - позднее) способно объяснить несоответствие в терапевтическом ответе на СТЛ [16]. Показано, что вариации в гене *SLC6A4*, кодирующего переносчик серотонина, могут значительно влиять на терапевтический ответ СТЛ при депрессивных расстройствах. Установлено, что у зависимых от алкоголя с коморбидной депрессией, гомозиготных по L-аллели, при быстром истощении триптофана регистрировались более выраженные депрессивная реакция, чем у носителей аллели S [17]. Имеются убедительные доказательства того, что возраст начала расстройства у пациентов, значительно влияет на эффективность фармакотерапии алкоголизма препаратами группы СИОЗС [18]. Выявлено, что это обусловлено в том числе и генетическими факторами. У гомозиготных пациентов по аллели L *SLC6A4* эффективность терапии варьировала в зависимости от возраста. В конце курса лечения СТЛ у лиц, страдающих алкоголизмом с поздним началом или, низкой уязвимостью, было выявлено уменьшение показателей количества дней тяжелого пьянства и количества выпитого алкоголя в день, в то время как у лиц с ранним началом, наоборот, эффективность терапии была выше при приеме плацебо [10].

Еще одним фактором, влиявшим на эффективность терапии СТЛ у L-гомозигот, как сообщает Henry R. Kranzler, являлась тревога. При наличии тревоги L-гомозиготы с ранним началом, получавшие плацебо, значительно снижали интенсивность употребления алкоголя. L-гомозиготы с ранним началом, получавшие СТЛ, незначительно увеличивали интенсивность употребления алкоголя. Эти данные, по мнению автора, указывают на то, что тревога оказывает ключевое влияние на регистрируемые фармакогенетические эффекты [19]. Показано, что при алкогольной зависимости фармакогенетическое взаимодействие может быть специфичным для определенного пола. Полученные результаты ассоциативного исследования для мужчин были незначительными. Женщины же с генотипами S/S и S/L, получавшие СТЛ, значительно снижали потребление алкоголя [12]. Предварительные данные выступают в поддержку гипотезы о гендерных и генетических различиях у пациентов с алкогольной зависимостью, оказывающих принципиальное влияние на характер и выраженность терапевтического ответа на СИОЗС и СТЛ, в частности.

Ген ***BDNF*** Нейротрофический фактор мозга играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных патологий и психических расстройств, включая депрессию, ассоциированную с алкоголизмом. Установлено, что носителей аллели А (rs6265, Val66Met) было больше среди пациентов с депрессией, ассоциированной с алкоголизмом, чем у здоровых волонтеров, а её носители лучше реагировали на терапию СТЛ [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Brady, K. T., Verduin, M. L., Tolliver, B. K. (2007). Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. Current psychiatry reports, 9(5), 374-380. DOI doi:10.1007/s11920-007-0048-0

Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Kranzler, H. R., Luck, G., Rukstalis, M. R., & Cnaan, A. (2000). Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24(7), 1041-1049. doi:10.1097/00000374-200007000-00015

Hien, D. A., Levin, F. R., Ruglass, L. M., López-Castro, T., Papini, S., Hu, M. C., ... & Herron, A. (2015). Combining seeking safety with sertraline for PTSD and alcohol use disorders: A randomized controlled trial. Journal of consulting and clinical psychology, 83(2), 359. doi:10.1111/j.1530-0277.2000.tb04648.x

Pettinati, H. M., Volpicelli, J. R., Luck, G., Kranzler, H. R., Rukstalis, M. R., & Cnaan, A. (2001). Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. Journal of Clinical Psychopharmacology, 21(2), 143-153. doi:10.1097/00004714-200104000-00005

Kranzler, H. R., Armeli, S., & Tennen, H. (2012). Post-treatment outcomes in a double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36(4), 739-744. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01659.x

Oliveto, A., Poling, J., Mancino, M. J., Williams, D. K., Thostenson, J., Pruzinsky, R., ... & Kosten, T. R. (2012). Sertraline delays relapse in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. Addiction, 107(1), 131-141. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03552.x

Winhusen, T. M., Somoza, E. C., Harrer, J. M., Mezinskis, J. P., Montgomery, M. A., Goldsmith, R. J., ... & Berger, P. (2005). A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. Addiction, 100, 68-77. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00992.x

Zorick, T., Sugar, C. A., Hellemann, G., Shoptaw, S., & London, E. D. (2011). Poor response to sertraline in methamphetamine dependence is associated with sustained craving for methamphetamine. Drug and alcohol dependence, 118(2-3), 500-503. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.04.015

Carpenter, K. M., Brooks, A. C., Vosburg, S. K., & Nunes, E. V. (2004). The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: a controlled clinical trial. Drug and Alcohol Dependence, 74(2), 123-134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.11.015

Kranzler, H. R., Armeli, S., Tennen, H., Covault, J., Feinn, R., Arias, A. J., ... & Oncken, C. (2011). A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset and 5-HTTLPR genotype. Journal of clinical psychopharmacology, 31(1), 22. doi:10.1097/jcp.0b013e31820465fa

Kenna, G. A., Zywiak, W. H., McGeary, J. E., Leggio, L., McGeary, C., Wang, S., ... & Swift, R. M. (2009). A within-group design of nontreatment seeking 5-HTTLPR genotyped alcohol-dependent subjects receiving ondansetron and sertraline. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 33(2), 315-323. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00835.x

Kenna, G. A., Zywiak, W. H., Swift, R. M., McGeary, J. E., Clifford, J. S., Shoaff, J. R., ... & Leggio, L. (2014). Ondansetron and sertraline may interact with 5-HTTLPR and DRD4 polymorphisms to reduce drinking in non-treatment seeking alcohol-dependent women: exploratory findings. Alcohol, 48(6), 515-522. doi:10.1016/j.alcohol.2014.04.005

Su, N., Zhang, L., Fei, F., Hu, H., Wang, K., Hui, H., ... & Cao, B. P. (2011). The brain-derived neurotrophic factor is associated with alcohol dependence-related depression and antidepressant response. Brain research, 1415, 119-126. doi:10.1016/j.brainres.2011.08.005

LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies. Biol Psychiatry. 1994;36(6):395–421. doi:10.1016/0006-3223(94)91215-7

Naranjo CA, Kadlec KE, Sanhueza P, et al. Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers. Clin Pharmacol Ther. 1990;47(4):490–498. doi:10.1038/clpt.1990.62

Kranzler HR, Burleson JA, Korner P, et al. Placebo-controlled trial of fluoxetine as an adjunct to relapse prevention in alcoholics. Am J Psychiatry. 1995;152(3):391–397. doi:10.1176/ajp.152.3.391

Pierucci-Lagha A, Feinn R, Modesto-Lowe V, et al. Effects of rapid tryptophan depletion on mood and urge to drink in patients with co-morbid major depression and alcohol dependence. Psychopharmacology (Berl) 2004;171(3):340–348 doi:10.1007/s00213-003-1588-6

Roache JD, Wang Y, Ait-Daoud N, et al. Prediction of serotonergic treatment efficacy using age of onset and Type A/B typologies of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res. 2008;32(8):1502–1512. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00717.x

Kranzler, H. R., Armeli, S., Tennen, H., & Covault, J. (2013). 5-HTTLPR genotype and daily negative mood moderate the effects of sertraline on drinking intensity. Addiction biology, 18(6), 1024-1031. doi:10.1111/adb.12007.

9.2.13. Фармакогенетика топирамата

Топирамат (ТПР) – производное фруктозы, антиконвульсант второго поколения. Основная информация, касающаяся свойств препарата и спектра его применения в неврологии, приведена в главе 8. В наркологии основным показанием к применению ТПР является алкоголизм [1]. В руководстве VA/DoD (The Department of Defense (DoD) and Department of Veterans Affairs (VA)) 2015 ТПР также был рекомендован для терапии расстройств, связанным с употреблением алкоголя [2]. Среди его терапевтических эффектов сообщают о снижении количества потребляемого алкоголя, дней тяжелого пьянства и повышении удержания в ремиссии. Препарат применяется в терапии зависимости от кокаина как самостоятельно [3], так и в комбинации с когнитивно-поведенческой психотерапией [4]. Обладает способностью продлевать продолжи-

тельность ремиссии, снижать тягу к ПАВ и увеличивать приверженность к терапии. Некоторые исследователи сообщают о недостаточной эффективности препарата у лиц с зависимостью от кокаина [5]. ТПР может быть эффективен при аддиктивных расстройствах коморбидного характера [6]. ТПР не способствует воздержанию от метамфетамина, но может уменьшить количество потребляемого ПАВ и снизить частоту рецидивов [7]. Имеются данные о возможном снижении числа выкуриваемых сигарет в день при терапии ТПР у лиц, находящихся в алкогольной абстиненции [8].

Фармакогенетика

Фармакогенетика ТПР в наркологии изучена мало, имеются единичные исследования, внимание которых сосредоточено на полиморфном варианте rs2832407 гена, кодирующего ионотропный рецептор глутамата (*GRIK1*). Дальнейшие исследования являются необходимой составляющей персонализированного лечения болезней зависимости.

Таблица 1
Фармакогенетический маркер эффективности и безопасности ТПР – ген *GRIK1*

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Каинат-1 подтип ионотропного рецептора глутамата	GRIK1	rs2832407 NC_000021.8:g.30967508C>A	Носительство генотипа CC ассоциировано с высокой эффективностью терапии	9
			Носительство аллели C ассоциировано с низким риском развития НР	10
			Носительство генотипа AA и AC ассоциировано с высокими концентрациями в ПК	
			Носительство аллели A ассоциировано с низкой эффективностью терапии	

Для определения потенциальных маркеров терапевтического ответа при алкогольной зависимости была изучена связь носительства семи вариантов гена *GRIK1* с алкоголизмом [11]. ОНВ в некодирующей области (rs2832407) ассоциировано с алкогольной зависимостью: носительство аллели C чаще встречалось у пациентов с алкоголизмом. Исходя из особенностей фармакодинамики ТПР, авторы выдвинули две гипотезы: 1) пациенты, получающие ТПР, будут демонстрировать сокращение дней тяжелого пьянства, в отличие от пациентов, получающих плацебо; 2) носительство полиморфных вариантов rs2832407 гена *GRIK1* будет оказывать влияние на терапевтический ответ ТПР. Установлено, что лечение ТПР значительно сокращает количество дней тяжелого пьянства и увеличивает количество дней трезвости по сравнению с плацебо. Пациенты, получавшие ТПР, также имели более низкие концентрации γ-глутамилтранспептидазы и меньше алкоголь-ассоциированных нарушений, чем в группе плацебо. При этом только у гомозигот по аллели C (rs2832407) в европейско-американской подгруппе эффективность ТПР в дни тяжелого пьянства значительно превышала таковую в группе плацебо [9]. При лечении алкогольной зависимости ТПР у гомозигот по аллели C (rs2832407) регистрировалось значительно меньшее количество НР, чем у носителей аллели A [11], а носительство генотипов AA и AC было ассоциировано с высокими концентрациями ТПР в ПК по сравнению с носительством генотипа CC. У носителей аллели A было зарегистрировано меньшее количество дней трезвости по сравнению с носителями генотипа CC [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Johnson B.A., Ait-Daoud N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients // Current Pharmaceutical Design. 2010; 16 (19): 2103–12. doi:10.2174/138161210791516404.

Management of Substance Use Disorder (SUD) (2015) - VA/DoD Clinical Practice Guidelines. Healthquality.va.gov. https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/sud/. Published 2019. Accessed September 26, 2019.

Johnson B.A., Ait-Daoud N., Wang X.Q., Penberthy J.K., Javors M A., Seneviratne C., Liu L. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial // JAMA psychiatry. 2013; 70(12): 1338-1346. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2295.

Kampman K.M., Pettinati H., Lynch K.G., Dackis C., Sparkman T., Weigley C., O'Brien C.P. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence // Drug and alcohol dependence. 2004; 75(3): 233-240. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.03.008.

Nuijten M., Blanken P., van den Brink W., Hendriks V. Treatment of crack-cocaine dependence with topiramate: a randomized controlled feasibility trial in The Netherlands // Drug and alcohol dependence. 2014; 138: 177-184. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.02.024.

Rass O., Umbricht A., Bigelow G.E., Strain E.C., Johnson M.W., Mintzer M.Z. Topiramate impairs cognitive function in methadone-maintained individuals with concurrent cocaine dependence // Psychology of Addictive Behaviors. 2015; 29(1): 237. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.026.

Elkashef A., Kahn R., Yu E., Iturriaga E., Li S. H., Anderson A. et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial // Addiction. 2012; 107(7): 1297-1306. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x.

Baltieri D.A., Daró F.R., Ribeiro P.L., de Andrade A.G. Effects of topiramate or naltrexone on tobacco use among male alcohol-dependent outpatients // Drug and alcohol dependence. 2009; 105(1-2): 33-41. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.05.025.

Kranzler H.R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A. J. et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism // American Journal of Psychiatry, 171(4), 445-452. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13081014.

Ray L.A., Miranda R., MacKillop J., McGeary J., Tidey J.W., Rohsenow D.J. et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers // Exp Clin Psychopharmacol. 2009; 17: 122–129. doi:10.1037/a0015700.

Kranzler H.R., Gelernter J., Anton R.F., Arias A.J., Herman A., Zhao H. et al. Association of markers in the 3′ region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2009; 33(5): 925-930. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.00913.x.

Глава 10.
ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время перед здравоохранением поставлена задача создания эффективной системы, способной обеспечить население доступной и качественной медицинской помощью с использованием современных достижений медицинской науки [1]. Решение этой задачи тесно связано с реализацией утвержденной в 2018 году в Российской Федерации Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины и внедрением принципов "4П": персонализации (индивидуальный подход к каждому пациенту), предиктивности (создание вероятностного прогноза здоровья), превентивности (предотвращение появления заболеваний), партисипативности (мотивированного участия пациента). Важной для клинической практики технологией персонализации лечения является фармакогенетика, направленная на выявление связи между индивидуальными генетическими особенностями и вариабельностью эффектов ЛС. Реализация фармакогенетических подходов позволяет позволит существенно снизить вероятность проявления НР применения ЛС, повысить эффективность их применения за счет персонализации назначения ЛС [2].

Проведение ФГТ в настоящее время вышло за рамки научных исследований. Ряд клинических руководств и рекомендаций уже включают ФГТ в качестве метода персонализации фармакотерапии, что основано на накопленной доказательной базе эффективности подобного рода подходов. Так, Международный консорциум по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) разработал ряд клинических рекомендаций, которые уже сегодня позволяют на основе ФГТ корректировать терапию пациента, избегать осложнений и увеличивать эффективность лечения [3]. Производители лекарственных препаратов, при наличии информации, включают раздел «фармакогенетика» в инструкции по применению [4, 5].

Фармакогенетические исследования проводятся не только в отношении новых, инновационных препаратов, но, что часто ценнее, и в отношении «старых», давно проверенных в рандомизированных клинических исследованиях и фигурирующих в клинических рекомендациях и руководствах ЛС, что открывает новые возможности повышения эффективности их применения [6].

Однако внедрение подобных технологий в клиническую практику невозможно без формирования соответствующей компетенции у врачей [7]. Необходимо повышать информированность и квалификацию медицинских работников в области фармакогенетики, обучать интерпретации результатов. К сожалению, при проведении оценки информированности о фармакогенетике и ФГТ было установлено, что 31,6% врачей и 54,8% студентов г. Москвы не знают о наличии ФГТ, что ведёт к ограничению применения персонализированного подхода к лечению [8]. При этом большинство врачей ожидает ФГТ в будущем как общепризнанный стандарт в лечении пациентов [9].

Пациенты с психическими расстройствами особенно нуждаются в проведении ФГТ, поскольку многие используемые в клинической практике психотропные препараты вызывают различные уровни лекарственного ответа и широкий спектр побочных эффектов. Использование ФГТ может способствовать определению стратегии психотропной терапии и определению персонализированного лекарственного дозирования с наибольшей вероятностью успеха [10].

Условия для применения ФГТ в клинической практике

Основное преимущество фармакогенетических исследований – это возможность предсказания эффективности, неэффективности, риска развития неблагоприятных побочных реакций до применения ЛС. Поэтому ФГТ показано как пациентам с высоким риском развития НР или пациентам с наследственным анамнезом по НР, так и в случае планирования длительного/пожизненного применения ЛС или назначения ЛС, эффективного у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально в части дорогостоящих ЛС [11, 12].

В психиатрии такой подход является безусловно оправданным. Например, проведение ФГТ больных, страдающих шизофренией, необходимо проводить на старте антипсихотической терапии, поскольку первичная клиническая оценка эффекта осуществляется в течение трёх месяцев лечения, во время которых может проявиться низкая эффективность и плохая переносимость терапии с повторными длительными госпитализациями и развитием НР, а также со снижением качества жизни пациентов [13].

Для внедрения ФГТ в широкую клиническую практику необходимо проведение целой серии клинических исследований, а именно [14]:

1. подтверждение наличия выраженной ассоциации между выявляемой аллелью того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НР или недостаточная эффективность);

2. выявляемые полиморфизмы генов должны часто встречаться в популяции;

3. должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов ФГТ: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.;

4. должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов ФГТ по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность (фармакоэкономические анализы);

ФГТ должно быть регламентировано в стандартах (включая медико-экономические стандарты), руководствах и т.д.

В настоящее время не все ФГТ удовлетворяют этим требованиям, но количество исследований увеличивается с каждым днем. За последние 25 лет количество ЛС, для которых имеется ФГ-информация, выросло с 5 до 50%, уже доступны для тестирования более 200 генов, которые участвуют в фармакодинамике и фармакокинетике ЛС [15]. Доказательная база некоторых ФГТ, в том числе и в виде метаанализов и систематических обзоров (ФГТ для прогнозирования эффективности клопидогрела, эффективности и безопасности некоторых противоопухолевых препаратов, безопасности абакавира и т.д.), позволяет им появляться в клинических руководствах на уровнях IIb [14]. Появляются и фармакоэкономические анализы, для ФГТ в различных областях.

Еще одна положительная сторона фармакогенетических исследований – это возможность прогнозирования межлекарственных взаимодействий на этапе биотрансформации в печени.

Значительное количество ЛС метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома Р450. Для многих изоферментов цитохрома Р450 характерен полиморфизм генов, что может обусловливать межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС и некоторые межлекарственные взаимодействия [16]. Наличие ОНВ (SNP) в гене, кодирующем определённый изофермент, может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, что вызовет изменение фармакокинетики метаболизируемых данных изоферментом ЛС. При этом большинство ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, имеют низкую субстратную специфичность (т.е. способны трансформировать несколько типов субстрата) [17]. Активность ферментов метаболизма может быть не только генетически детерминирована, но и изменена под действием ЛС. В зависимости от способности ЛС влиять на активность ферментов метаболизма, их разделяют на вещества-ингибиторы и вещества-индукторы метаболизма.

При планировании комбинированной терапии (комбинации не только основных ЛС, например АП, но и любых других ЛС, принимаемых одновременно) необходимо изучить пути метаболизма каждого из них. Если ЛС, назначаемые совместно, являются субстратами, ингибиторами или индукторами одного и того же изофермента цитохрома Р450, то оптимальный путь снижения риска неблагоприятных результатов взаимодействия ЛС заключается в пересмотре тактики ведения больного и замены всех или части ЛС на другие ЛС с аналогичным фармакологическим эффектом, но метаболизирующиеся другим путем. Также такому пациенту показано проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) ЛС, метаболизм которого осуществляется со скоростью, отличающейся от среднепопуляционной.

Например, пациенту, получающему амитриптилин, врач-терапевт для лечения гастрита назначил антисекреторный препарат ранитидин. Известно, что ранитидин является ингибитором CYP2D6, поэтому в случае его одновременного назначения с амитриптилином возрастает риск развития токсичных концентраций в крови пациента, так как амитриптилин метаболизируется в печени с участием CYP2D6. Если в результате ФГТ по *CYP2D6* будет обнаружено, что пациент является ММ по CYP2D6, то вероятность развития серьезных НР (вплоть до развития летального исхода) существенно увеличивается. Оптимальным выходом из этой ситуации является отмена ранитидина и назначение другого антисекреторного ЛС, например омепразола, метаболизм которого происходит в печени с участием другого изофермента – CYP2C19.

Уверенной и комфортной работе с ФГТ могут помочь так называемые ИППР с фармакогенетическим модулем. В широком понимании ИППР представляют собой компьютерные системы, которые путём сбора и анализа информации делают заключение по введенным данным, что может сказываться на процессе принятия решения в той или иной сфере деятельности [18]. Принцип работы всех ИППР схож, однако эти системы различаются количеством анализируемых генов и дизайном. В результате анализа введенных данных могут быть получены рекомендации по величине стартовой дозы ЛС или указаны

перечни ЛС, требующих коррекции доз и/или исключения назначения в связи с критическим изменением метаболизма. Примером первого варианта ИППР является интернет-калькулятор по выбору дозы варфарина Warfarindosing (рис.1) [19]. Примером второго варианта ИППР является Medication Safety Code system (MSCsystem), введенная в практическое использование в 2014 году [20]. В результате работы с MSCsystem врач получает простую и удобную в использовании карманную карту (рис. 2).

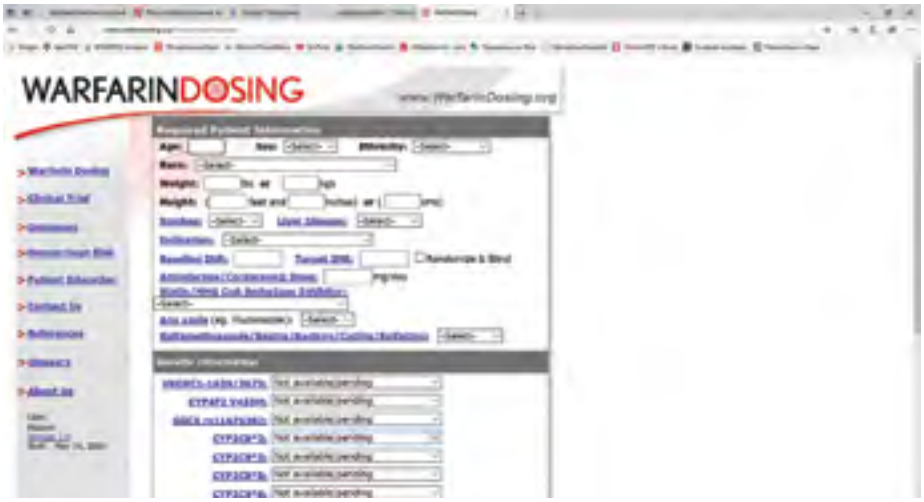


Рис. 1. Стартовая страница интернет-калькулятора по выбору дозы варфарина Warfarindosing

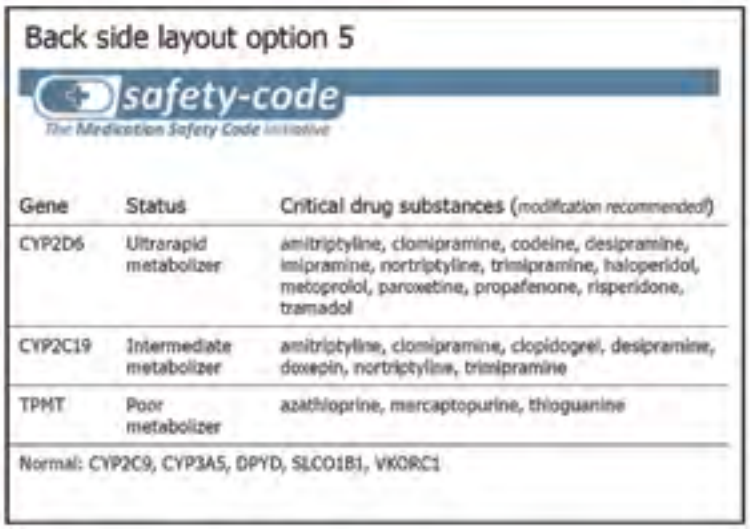


Рис. 2. Карманная карта с результатом ФГТ в ИППР MSCsystem

Одновременный анализ результатов ТЛМ и ФГТ расширяет возможности врача по оптимизации фармакотерапии. Для внедрения в клиническую практику необходимы алгоритмы персонализированного назначения ЛС, подтвердившие свою эффективность. Например, алгоритм персонализированного назначения препаратов ВК [21] содержит описание последовательных действий врача на основании результатов определения носительства аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, что определяет на начальном этапе курации темп титрования суточной дозы ВК. Затем, в зависимости от результатов ТЛМ ВК в ПК, клинической эффективности и наличия НР на фоне лечения препаратами ВК за прошедший период, определяется дальнейшая тактика ведения пациентов (алгоритм представлен в главе 8.1.) [22].

Этические аспекты фармакогенетического тестирования

При наличии у пациента показаний для проведения ФГТ лечащий врач должен получить у него (или его законного представителя) информированное согласие на его проведение. Информированное согласие на проведение ФГТ может быть подписано пациентом в виде специально разработанной формы или в виде общего плана обследования и лечения, в который включено ФГТ. При этом врач должен разъяснить пациенту следующие моменты относительно ФГТ [23]:

1. Цели ФГТ.
2. Точность ФГТ для выбора оптимальной схемы фармакотерапии.
3. Информация, которую дает ФГТ.
4. Альтернативные схемы фармакотерапии при отказе от ФГТ.
5. Потенциальная польза и риски проведения ФГТ.
6. Сроки хранения генетического материала.
7. Гарантия сохранения конфиденциальности результатов ФГТ.

Конфиденциальность результатов ФГТ обеспечивается за счет положений законодательства об охране здоровья [24].

В случаях, если возникает необходимость использования результатов ФГТ или генетического материала в научных целях, необходимо получить дополнительное информированное согласие пациента.

Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

Фармакогенетические исследования могут быть проведены при исследовании крови, слюны или соскоба буккального эпителия.

Кровь 2000 мкл венозной крови собирается в одноразовую пластиковую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия. Гепарин не использовать!) и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки). При использовании для забора крови вакуумных пробирок с ЭДТА или с цитратом натрия дополнительное внесение антикоагулянта не требуется, при этом объем крови, необходимый для исследования, заранее маркируется на пробирке в соответствии с количеством антикоагулянта, помещенного в пробирку. На пробирку наклеивается этикетка, на которой указывается фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или хранится при +4°С до момента передачи в лабораторию. Максимальный срок хранения – две недели. Не замораживать! Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

Буккальный эпителий Сполоснуть рот кипячёной водой. Для взятия соскоба можно использовать ватную палочку из новой неповрежденной упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, палочку держать за один конец, а другим концом круговыми движениями протереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Палочку поместить в новый неиспользованный бумажный конверт и отрезать таким образом, чтобы конец с биологическим материалом остался в конверте. Конверт закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!

Слюна Чтобы избежать наличия примесей, образец слюны необходимо брать не ранее, чем через 1-2 часа после еды. Отобрать 1,0-0,5 мл слюны в сухую стерильную пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл. Хранить и транспортировать при +4°С. Не замораживать! Использовать для выделения ДНК не позднее, чем через 24 часа.

Требования к разработке бланков направления и заключения

Биологический материал для проведения ФГТ должен поступать в лабораторию вместе с бланком-направлением, в котором лечащий врач указывает следующую информацию о пациенте [23]:

Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни/амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала.

Данные о пациенте, необходимые для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов ФГТ. Характер этих данных зависит от ФГТ.

Подпись врача, направившего биологический материал для выполнения ФГТ.

Бланки направлений хранятся в лаборатории и используются врачом (например, врачом-клиническим фармакологом или медицинским генетиком) для клинической интерпретации результатов ФГТ, которая оформляется в виде заключения.

Заключение по результатам ФГТ должно содержать следующие разделы:

Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни/амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала и дата дачи заключения.

Определяемые в ходе ФГТ аллельные варианты (полиморфные маркеры), выявленный генотип пациента.

Данные о пациенте, которые были использованы для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов ФГТ. Характер этих данных зависит от ФГТ.

Рекомендации по персонализации применения ЛС: выбор ЛС, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

Подпись лица, выполнявшего ФГТ.

Подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов ФГТ.

Заполненный и подписанный бланк заключения ФГТ направляется в отделение и подклеивается в историю болезни / амбулаторную карту пациента.

Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Применение ФГТ в клинической практике целесообразно курировать в медицинской организации врачам-клиническим фармакологам, что регламентировано приказом Минздрава РФ №575н от 02.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Клиническая фармакология”, в котором указывается, что “решение о направлении больного на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом (врачом-специалистом, врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в случае подозрения на наличие и (или) выявление фармакогенетических особенностей больного”».

При направлении пациента к врачу-клиническому фармакологу лечащий врач предоставляет медицинскую карту стационарного больного (медицинскую карту амбулаторного больного, историю развития ребенка, индивидуальную карту беременной и родильницы, историю родов, историю развития новорожденного) или выписку из вышеперечисленных документов с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний и клинических проявлений болезни, а также имеющихся данных лабораторных и функциональных исследований и перечень всех ЛС и БАД, принимаемых пациентом в настоящее время.

В большинстве случаев врач-клинический фармаколог также проводит клиническую интерпретацию результатов ФГТ.

Источники информации о фармакогенетических особенностях применения ЛС

В настоящее время в РФ оказание медицинской помощи должно проводиться на основании клинических рекомендаций (протоколов лечения), разработанных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, согласованных с главными внештатными специалистами Минздрава России [24] и размещенных на официальном сайте Минздрава России в разделе «Полезные ресурсы», подраздел «Электронный рубрикатор клинических рекомендаций» (http://cr.rosminzdrav.ru/) [25].

При этом выбор лекарственного препарата, его дозы, пути введения, оценка взаимодействия с другими ЛС является функцией лечащего врача как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения [26], что позволяет учесть фармакогенетические особенности пациента.

В настоящее время в России не существует удобного сервиса для быстрого поиска информации по фармакогенетическим характеристикам ЛС. Сведения о генах-кандидатах могут быть включены в инструкции по применению ЛС, зарегистрированных в России, размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств (https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx). Известный справочник «Регистр лекарственных средств России» (РЛС) предоставляет информацию о ЛС шире, чем указано в инструкции, за счет включения в описание ЛС дополнительной информации, полученной из опубликованных источников [27]. В 2015 году была выпущена коллективная монография «Введение в психофармакогенетику» (Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г.), полнотекстовый вариант которой доступен на сайте Российского общества психиатров (https://psychiatr.ru/news/593).

С 2020 г. будет издаваться международный междисциплинарный рецензируемый журнал «Personalized Psychiatry and Neurology» (главный редактор – Президент Российского общества психиатров, профессор Незнанов Н.Г.) открытого доступа по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии, публикуемый в интернете (JPPN.RU). Учредителем данного журнала является федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные тематики журнала сфокусированы на информировании врачей психиатров, наркологов, неврологов, клинических фармакологов, учёных и других специалистов об отечественных и зарубежных исследованиях генетических особенностей пациентов в формировании индиви-

дуального фармакологического ответа на применение лекарственных препаратов. Это должно способствовать формированию у практикующих врачей компетенции по использованию ФГТ для персонализации применения ЛС в реальной клинической практике. Также с 2015 года в РФ издается научно-практический медицинский журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» (главный редактор – Президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, член-корр. РАН, профессор Сычев Д.А.) (ОФФПТ, фармакогенетика.рф).

Из англоязычных источников наиболее известен сайт PharmGKB (https://www.pharmgkb.org). Это общедоступная онлайновая база знаний по фармакогеномике, отвечающая за объединение, курирование, интеграцию и распространение знаний о влиянии генетических вариаций человека на лекарственный препарат. На базе PharmGKB организован Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium - CPIC), отвечающий за создание и распространение рецензируемых, свободно доступных руководств по дозированию лекарств на основе генотипа для клиницистов. PharmGKB предоставляет руководящие принципы дозирования лекарств на основе рекомендаций CPIC, а также Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (DWPG) и профессиональных обществ, таких как Американский колледж ревматологии. PharmGKB курирует и аннотирует этикетки лекарств, содержащие информацию о фармакогенетике от Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Антидепрессанты

Показания для применения ФГТ:

Выбор антидепрессантов и их режимов дозирования для пациентов с депрессивными синдромами.

Аллельные варианты, которые необходимо определять:

*CYP2D6*3*(rs35742686), *CYP2D6*4*[1](rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6*(rs5030655), *CYP2D6*7*(rs5030867), *CYP2D6*9*(rs5030656), *CYP2D6*10*[2](rs1065852), *CYP2D6*41*(rs28371725) — «медленные» аллельные варианты гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин), венлафаксина и вориоксетина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или ММ (при гомозиготном носительстве).

Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин), венлафаксина и вориоксетина: БМ.

*CYP2C19*2*(rs4244285) и *CYP2C19*3* (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19* (кодирует фермент биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина), ассоциированные с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или ММ (при гомозиготном носительстве).

Биологический материал для ФГТ: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [28]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [7]. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих ММ (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [30].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НР (гипотензия, седация, тремор, кардиотоксичность) [29, 30]. В то же время носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19**3 ассоциируется с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама и сертралина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НР (тошнота, рвота, диарея) [5].

Алгоритм интерпретации результатов ФГТ [31, 32].

[1] *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

[2] *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов, венлафаксина, кломипрамина (или его применение допустимо в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут, или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.

При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут, или эсциталопрам 10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут, или допускается применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сут, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки), при этом повышать дозы данных препаратов следует с использованием результатов терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации данных ЛС в плазме крови).

При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применять трициклические антидепрессанты, венлафаксин, пароксетин, кломипрамин (или его применение допустимо только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), следует выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сут, или эсциталопрам10–20 мг/сут, или миртазапин 15–45 мг/сут, или сертралин 25–200 мг/сут.

При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение циталопрама (или в начальной дозе не более 5 мг/сут), эсциталопрама, сертралина (или его начальная доза должна составлять 12,5 мг/сут), рекомендуется выбрать миртазапин в дозе 15–45 мг/сут, флуоксетин в дозе 20–80 мг/сут, пароксетин в дозе 20–50 мг/сут или допустимо применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сут, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки).

При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* антидепрессанты применяются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Преимущества применения ФГТ по сравнению с традиционными подходами. Не проводились сравнительные исследований, между фармакогенетическим подходом к выбору схем лечения и традиционным методом применения антидепрессантов без предварительного ФГТ.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

Эсциталопрам[3] в разделе «Фармакокинетика»: «У лиц со слабой активностью CYP2C19 концентрация эсциталопрама в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента CYP2D6 обнаружено не было»; в разделе «Способ применения и дозировка»: «Пациенты со слабой активностью CYP2C19 должны принимать препарат в количестве не более 5 мг/сут. В зависимости от персональной реакции на препарат дозировка может быть увеличена в 2 раза».

Регуляторный статус теста за рубежом [33, 34]:

FDA: флуоксетин и венлафаксин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для флуоксетина и венлафаксина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности».

EMA: не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению ФГТ (2011) [34].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для амитриптилина, кломипрамина, имипрамина, венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина) [31].

Антипсихотики

Показания для применения ФГТ:

Выбор АП и их режимов дозирования для пациентов с психотическими расстройствами (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и т.д.).

Аллельные варианты, которые необходимо определять

*CYP2D6*3*(rs35742686), *CYP2D6*4*[4](rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6*(rs5030655),

[3] Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Ципралекс».

[4] *CYP2D6*4* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

*CYP2D6*7*(rs5030867), *CYP2D6*9*(rs5030656), *CYP2D6*10*[5](rs1065852), *CYP2D6*41*(rs28371725) — «медленные» аллельные варианты гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации АП первой генерации — типичных), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации АП первой генерации: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или ММ (при гомозиготном носительстве).

Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированных с высокой скоростью биотрансформации АП первой генерации: БМ.

Биологический материал для ФГТ: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [7]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [30].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации АП в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития экстрапирамидных расстройств [35].

Алгоритм интерпретации результатов ФГТ [31, 35].

При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение АП первый генерации, рисперидона, следует выбрать АП второй генерации (атипичные) (клозапин, оланзапин, кветиапин), или галоперидол в начальной дозе 0,25 мг/сут, или арипипразол в начальной дозе 10 мг/сут, или зуклопентиксол в начальной дозе 25 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 20 мг/сут).

При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение АП первой генерации, рисперидона, следует выбрать АП второй генерации (клозапин, оланзапин, кветиапин) или зуклопентиксол в начальной дозе 37,5 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 30 мг/сут).

При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применение «типичных» АП, рисперидона, галоперидола, зуклопентиксола, следует выбрать АП второй генерации (клозапин, оланзапин, кветиапин).

При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* АП первой и второй генераций используются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Преимущества применения ФГТ по сравнению с традиционными подходами. Не проводились сравнительные исследования, между фармакогенетическим подходом к выбору схем лечения и традиционным методом применения АП без предварительного ФГТ.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению

Рисперидон[6] в разделе «Фармакокинетика»: «У БМ клиренс активной фракции и рисперидона составляет 5,0 и 13,7 л/ч соответственно, у ММ – 3,2 и 3,3 л/ч, соответственно».

Оланзапин[7] в разделе «Фармакокинетика»: «Активность изофермента CYP2D6 не влияет на уровень метаболизма оланзапина».

Регуляторный статус теста за рубежом [33, 34]:

FDA: Арипипразол, рисперидон и тиоридазин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для арипипразола, рисперидона, тиоридазина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Предупреждение», «Лекарственное взаимодействие».

EMA: не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению ФГТ (2011) [34].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для арипипразола, галоперидола, рисперидона, зуклопентиксола) [31].

Антиконвульсанты

Карбамазепин

Показания для применения ФГТ:

Прогнозирование развития ССД и ТЭН (синдрома Лайелла) при применении КМЗ у паци-

[5] *CYP2D6*10* — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

[6] Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Рисполепт».

[7] Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Зипрекса».

ентов с эпилепсией и эписиндромами, которые сами себя идентифицируют как представители монголоидной расы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

*HLA-B*1502* — аллельный вариант одного из генов HLA.

Биологический материал для ФГТ: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *HLA-B*1502* в российской популяции не известна, в других монголоидных этнических группах — до 0,1% [36].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* ассоциируется с развитием ССД и ТЭН при применении КМЗ у представителей монголоидной расы: у 100% пациентов, являющихся представителями монголоидной расы, несущих аллельный вариант *HLA-B*1502* (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении карбамазепина развивается ССД или ТЭН [36].

Алгоритм интерпретации результатов ФГТ.

Результаты ФГТ позволяют выявить больных с очень высоким риском развития ССД и ТЭН при применении КМЗ, что служит основанием для отказа от применения данного ЛС [36].

Преимущества применения ФГТ по сравнению с традиционными подходами.

Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* позволяет снизить частоту развития ССД и ТЭН при применении КМЗ у представителей монголоидной расы с 7,7% до 0% [37].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению КМЗ «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [33, 34]:

FDA: включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению ФГТ для выбора КМЗ у представителей монголоидной расы регламентирована в инструкции.

EMA: не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению ФГТ (2011) [34].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [31].

ФГТ дает возможность клиницистам определить пациентов, предрасположенных к возникновению серьезных НР и непереносимости терапии психотропными препаратами, для предоставления им альтернативных тактик лечения, в результате чего повышается приверженность пациентов к терапии и снижаются затраты на лечение. Клиническая выгода и затратная эффективность ФГТ чрезвычайно важна и актуальна для совершенствования психиатрической помощи. Наличие информации о генетических особенностях пациента способствует более оперативному определению наиболее эффективных психотропных препаратов, что существенно минимизирует длительность болезненного состояния пациента. Имеются существенные доказательства улучшения результатов и повышения эффективности лечения в клинической психиатрической практике с применением ФГТ, а также уменьшения экономических затрат, демонстрирующих его действенность и полезность. Продолжение образования врачей и дальнейшие исследования в данной области являются чрезвычайно необходимыми для его широкого применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2036 года / Министерство экономического развития Российской Федерации. URL: http://economy.gov.ru/wps/wcm/connect/9e711dab-fec8-4623-a3b1-33060a39859d/prognoz2036.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=9e711dab-fec8-4623-a3b1-33060a39859d

2. Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины: приказ Минздрава России от 24.04.2018 N 186

3. Clinical Guideline Annotations // URL: https://www.pharmgkb.org/guidelines

4. Инструкция по медицинскому применению препарата «Плавикс». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=

5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Варфарин Никомед». URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f567637d-dce4-4b03-b302-494b8bf6c250&t=

6. Сычев Д.А. Фармакогенетика и фармакогеномика: трансляционных исследований становится больше // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. №2. С. 3.

7. Сычев Д.А. Эксперт по персонализированной медицине — специалист будущего // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018. № 2. С. 3.

8. Кочетова Е.А. Роль информационных технологий во внедрении фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 1. С. 29–34.

9. Thompson C., Hamilton S.P., Hippman C. Psychiatrist attitudes towards pharmacogenetic testing, direct-to-consumer genetic testing, and integrating genetic counseling into psychiatric patient care // PsychiatryRes. 2015. № 226 (1). С. 68–72.

10. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб.: Издательский центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2015. 272 с.

11. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press. 2005. 224 p.

12. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 248 с.

13. Москалева П.В., Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А. Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций? // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018. № 2. С. 56.

14. Сычев Д.А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015. №2. С. 3.

15. Кочетова Е.А. Роль информационных технологий во внедрении фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2016. № 1. С. 29–34.

16. Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. // Pharmacol Ther. 2007. № 116 (3). С. 496–526.

17. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств. М.: Издательство «Литтера», 2005. 288 с.

18. Berner E.S. Clinical decision support systems: State of the Art. // Agency for Healthcare Research and Quality. 2009; Publication No. 09-0069-EF.

19. Интернет-калькулятор по выбору дозы варфарина Warfarindosing. URL: http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx.

20. Minarro-Gime´nez J.A., Blagec K., Boyce R.D., Adlassnig K-P., Samwald M. An Ontology-Based, Mobile-Optimized System for Pharmacogenomic Decision Support at the Point-of-Care // PLoS ONE 9(5): e93769

21. Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. «Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты». Доктор.ру. 2019. № 6 (161). С. 6–11.

22. Bochanova E.N., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Artyukhov I.P., Gusev S.D., Yurjeva E.A., Shilkina O.S. Process of personalized prescription of valproic acid as the main element of the management of epilepsy // International Journal of Biomedicine. 2018. № 8 (1). С. 26-32.

23. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. М., 2011. 88 с.

24. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ

25. О клинических рекомендациях (протоколах лечения) по вопросам оказания медицинской помощи: письмо Минздрава России от 6.10.2017 № 17-4/10/2-6989

26. Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения // Приказ Минздрава России от 14.01.2019 N 4н.

27. Вышковский Г.Л. Инструкции и описания лекарственных препаратов. Принципиальные отличия: доклад на международном конгрессе «Информационные технологии в медицине». 2018 г.

28. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur J ClinPharmacol. 2003. №59(4). С. 303–312.

29. Rau T., Wohileben G., Wuttke H., Thuerauf N., Lunkenheimer J., Lanczik M., et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. №75. С. 386–393.

30. Савельева М.И., Игнатьев И.В., Аведисова А.С., Канаева Л.С., Алдушин А.А., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Вазагаева Т.И., Захарова К.В., Дрожжин А.П., Дмитриева Т.Б., Кукес В.Г. Полиморфный маркер G1846A гена CYP2D6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009. № 2(1). 74 с.

31. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J, Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. // Clin.Pharmacol.Ther. 201. №89(5). С. 662–673.

32. de Leon J., Armstrong S.C., Cozza K.L. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19 // Psychosomatics. 2006. № 47(1). С. 75–85.

33. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels // URL:http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm

34. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P., Molina M.A., Niemi M., Schwab M., Somogyi A.A., Thervet E., Maitland-van der Zee A.H., van Kuilenburg A.B., van Schaik R.H., Verstuyft C., Wadelius M., Daly A.K. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB // Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010. № 12(1). С. 113–124.

35. Ohmori O., Suzuki T., Kojima H., Shinkai T., Terao T., Mita T., Abe K. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics // SchizophrRes. 1998. № 32(2). С. 107–113.

36. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C., Tai C.T., Wu S.L., Lu C.H., Hsu Y.C., Yu H.Y., Ro L.S., Lu C.T., Chu C.C., Tsai J.J., Su Y.H., Lan S.H., Sung S.F., Lin S.Y., Chuang H.P., Huang L.C., Chen Y.J., Tsai P.J., Liao H.T., Lin Y.H., Chen C.H., Chung W.H., Hung S.I., Wu J.Y., Chang C.F., Chen L., Chen Y.T., Shen C.Y. Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // N. Engl. J. Med. 2011. № 364(12). С. 1126–1133.

37. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K., Furuya H., Takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients // Epilepsia. 2010. № 51(12). С. 2461–2465.

Глава 11.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Фармакоэкономика: определение и основные методы

Определение фармакоэкономики

Клинико-экономический анализ – это методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение [1]. Применительно к лекарственным способам лечения данный метод анализа называется фармакоэкономическим.

С целью унификации подходов к проведению и использованию результатов клинико-экономических исследований, в Российской Федерации утвержден отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (приказ Минздрава РФ от 27.08.2002г. №163). Учет результатов фармакоэкономических исследований является обязательным разделом многих системообразующих документов. Так, в 2014 г. было опубликовано постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней ЛС для медицинского применения и минимального ассортимента ЛС, необходимых для оказания медицинской помощи». В данном документе подробно прописаны цели, задачи и методы фармакоэкономических исследований при формировании различных ограничительных списков в России (http://www.consultant.ru).

В июле 2015 г. в Федеральный закон №61 «Об обращении лекарственных средств» были введены две статьи (4 и 60), согласно которым появился новый термин «Комплексная оценка лекарственного препарата». Трактовка термина: оценка зарегистрированного ЛС, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛС, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения ЛС в целях принятия решений о возможности включения ЛС в перечень жизненно необходимых и важнейшихЛС, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов (http://www.consultant.ru).

Цель фармакоэкономического исследования

Целью фармакоэкономической оценки является определение затратной эффективности альтернативных путей лечения. Другими словами, необходимо выбрать способ лечения с наименьшими затратами на единицу эффективности [2].

Прежде всего необходимо отметить, что делает фармакоэкономическое исследование уникальным:

временные рамки (T – time-frame);

исходы (O – outcomes);

позиция исследования (P–perspective) – для кого предназначено;

население, включенное в анализ (критерии включения и исключения, польза) (P – population);

независимые переменные: вмешательство / факторы риска/ программы сравнения (I – independentvariables, для лекарств описать режим употребления, количество, временные интервалы, продолжительность лечения);

затраты, включенные в анализ (C – costs);

окружение / источники данных (S – setting).

Выбор альтернативы

Экономический анализ в здравоохранении – это всегда сравнение различных медицинских подходов. На рис. 1 в общих чертах представлен дизайн всех экономических исследований, проводимых с целью выявления, измерения, оценки и сравнения затрат и результатов существующих альтернативных подходов в клинической практике.

При проведении фармакоэкономического анализа сравнение исследуемого ЛС рекомендуется проводить [3]:

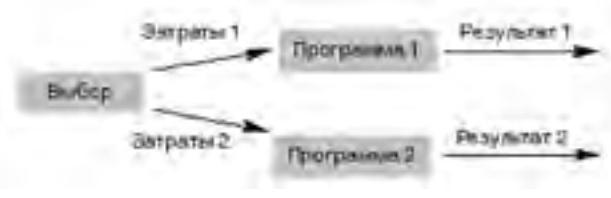


Рис. 1. Общая схема дизайна всех фармакоэкономических исследований

с ЛС, чаще всего использующимся по аналогичным показаниям;

с ЛС, являющимся на современном уровне развития медицины оптимальным (наиболее эффективным);

с наиболее дешевым ЛС, использующимся по аналогичным показаниям;

с «типичной практикой»;

с ЛС, рекомендуемым стандартом;

с отсутствием лечения (только в том случае, когда отсутствие лекарственной терапии может иметь место в клинической практике).

Наиболее полно учитывает сложившуюся структуру потребления ресурсов выбор в качестве альтернативы так называемой «типичной практики», поскольку это позволяет в полной мере отразить сложившиеся подходы к лечению больных с данным заболеванием.

Согласно Правилам формирования ограничительных перечней ЛС, в качестве альтернативы рекомендуют использовать ЛС, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС. Оптимальной альтернативой для сравнения является наиболее эффективный из ЛС, включенных в перечень и использующихся по тем же показаниям и в такой же клинической ситуации, что и предлагаемый ЛС. При наличии нескольких ЛС с одинаковой эффективностью оптимальной альтернативой для сравнения является тот из них, который характеризуется наименьшей стоимостью за период лечения.

Данные об эффективности сравниваемых технологий

Нет смысла проводить фармакоэкономическую оценку того или иного метода лекарственной терапии, если его эффективность и безопасность подробно не изучены и не доказаны. Выделяют два вида эффекта от лекарства – действенность (efficacy) и эффективность (effectiveness). Первый вид эффекта (действенность) выявляется на этапе предрегистрационных клинических исследований (КИ). Действенность – это эффект исследуемого вещества, полученный в идеальных экспериментальных условиях РКИ (рандомизированных клинических исследований), которые проводят, как правило, в специализированных медицинских центрах. Существенные ограничения предрегистрационных КИ проявляются не только в недостаточном размере выборки, но и в качестве этой выборки. Включают как можно более гомогенную группу пациентов, для того чтобы снизить вариабельность данных, что обеспечивается критериями включения и невключения в исследование. Поэтому результаты КИ нельзя переносить на лиц, получающих другие лекарства, употребляющих ПАВ, биологические добавки, страдающих сопутствующей патологией. По этическим причинам в КИ обычно не включают пожилых пациентов, детей (если исследуемое вещество не предназначено именно для этой группы), беременных женщин. В КИ предпринимаются различные методики повышения комплаентности пациентов к приему исследуемого вещества, поэтому в обычной практике комплаентность почти всегда оказывается ниже.

Оценить эффективность (effectiveness) ЛС позволяют пострегистрационные исследования. Их проводят при использовании лекарства в рутинной медицинской практике на целостной гетерогенной популяции, у людей, получающих сопутствующую терапию или имеющих сопутствующие заболевания, а также у социально защищенных групп населения (дети, беременные женщины, заключенные, инвалиды). Конечно, данный вид исследований наиболее ценный, но крайне сложен для проведения. Поэтому при проведении фармакоэкономических исследований чаще используют данные действенности или сравнительной действенности (рис.2).

Измерение и оценка результатов

Для фармакоэкономического анализа используют следующие виды исходов от эффективности медицинских технологий [4, 5]: суррогатные и конечные исходы, или точки. Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства

Суррогатные (промежуточные, клинические) точки-лабораторный показатель, симптом или выявляемый при физикальном или инструментальном исследовании показатель, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие больного, его функциональное состояние, выживаемость. Суррогатная точка – замена непосредственной меры самочувствия, жизнедеятельности или выживаемости. Она не позволяет напрямую измерять клиническую пользу, но дает возможность прогнозировать ее. До признания приемлемости суррогатной точки в качестве замены клинического исхода требуется собрать данные эпидемиологических и клинических исследований. Обычно требуются клинические исследования для подтверждения того, что суррогатная точка может являться предиктором или коррелятом клинической пользы в контексте ее использования.

Рис.2. Плоскость "действенность–эффективность"

Конечные (твердые, параклинические) точки

К ним абсолютно относят:

- общуювыживаемость (OB, overallsurvival — OS);
- один год дополнительной жизни (LifeYears-Gained—LYG).

Два других вида исхода, по мнению одних авторов, можно отнести к конечным точкам, по мнению других, нельзя. Тем не менее, это:

- один дополнительный месяц жизни без прогрессирования (ВБП,Long-termprogression-freesurvival —PFS);
- добавленные годы жизни с поправкой на качество (Quality-AdjustedLifeYears — QALYs).

Оценка затрат

При проведении клинико-экономического исследования должны быть максимально учтены все затраты, предполагающиеся при использовании сравниваемых технологий.

Затраты можно классифицировать следующим образом [6]:

Прямые (directcosts – DC), к ним относятся:

прямые медицинские затраты,

прямые немедицинские затраты.

Непрямые (косвенные, indirectcosts - IC).

Неочевидные (неосязаемые, нематериальные, intangiblecosts).

К прямым медицинским затратам относятся финансовые ресурсы, привлеченные системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи (медицинские услуги, ЛС, расходные материалы, амортизационные и коммунальные платежи и т.д.).

К прямым немедицинским затратам относят расходы организаций, пациентов и членов их семьи, непосредственно не относящиеся к оказанию медицинской помощи, но необходимые в процессе медицинского обслуживания (затраты на перемещение личным или общественным транспортом, затраты на питание и проживание при проведении обследования в клинико-диагностическом центре и т.д.).

Непрямые (косвенные) затраты связаны с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи или друзья. Учет косвенных затрат представляет собой более сложную и противоречивую задачу, поскольку их определение означает, что работающие являются более ценными членами общества. Это может навести на мысль о том, что лечение работающей части населения приоритетнее, чем неработающей.

Возможность такой неэтичной ситуации заставила некоторых экономистов выступить против учета производственных потерь или рекомендовать дополнительно учитывать потери домохозяйств, связанные с уходом за неработающим пациентом.

Нематериальные (неизмеримые, неочевидные) затратыпредставляют собой такие факторы, которые сегодня нельзя точно количественно измерить и представить в денежном выражении (боль, страдания, тревога, депрессия, изменения в проведении досуга, изоляция, зависимость). В настоящее время одним из вариантов измерения нематериальных затрат является оценка качества жизни (QALY).

Источники сведений для расчета затрат

При проведении расчета затрат всегда должны быть указаны: цена за единицу ресурсов, методы оценки количества ресурсов и источники цен за одну единицу, курс валюты на день оценки, а также возможные поправки на инфляцию и обменный курс.

В зависимости от дизайна исследования, для определения стоимости медицинских услуг могут быть использованы тарифы клинико-статистических групп заболеваний (КСГ) в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) или результат персонифицированного учета затрат.

При анализе схемы лечения в амбулаторных условиях необходимо ориентироваться на розничные цены на ЛС, а в стационарных – на оптовые (цены фирм-дистрибьюторов). Поскольку существует большой разброс цен на ЛС, рекомендуется использовать некоторые подходы для достижения наиболее достоверных результатов анализа [2]:

все цены должны быть проанализированы за короткий промежуток времени, желательно за 1 день;

учитываются цены конкретных лекарств конкретных производителей;

при анализе амбулаторного этапа лечения включать в анализ следует среднюю цену из всех имеющихся источников;

при анализе ЛС, примененных в стационаре, включать в анализ следует среднюю цену, рассчитанную из цен двух-трехнаиболее крупных дистрибьюторов, занимающих большую долю рынка;

цены на ЛС должны быть определены для того региона, в котором выполнялось исследование; в случае межрегиональных исследований наиболее удобным является расчет по ценам г. Москвы;

проводить дополнительный анализ чувствительности с включением максимальной и минимальной цены для определения устойчивости выявленной закономерности;

Поправки на неопределенность и инфляцию

Учет показателей инфляции и дисконтирование результатов проводятся в том случае, если затраты и получаемые эффекты разнесены по времени или лечение длится более одного года.

Инфляция влияет на финансовые показатели, касающиеся ресурсов. Для учета ее искажающего влияния экономисты оценивают ресурсы в «реальном» выражении после корректировки с учетом инфляции и дают оценку издержек на базе годовых расчетов. Это означает, что цены, указанные для предыдущих или последующих лет, корректируются с учетом инфляции для получения сопоставимых показателей. Подобная корректировка позволяет производить соответствующие сравнения стоимости ресурсов.

Дисконтирование является несколько более сложной процедурой, чем корректировка с учетом инфляции. Дисконтирование важно потому, что не все издержки и прибыли реализуются одновременно.

Расчет дисконтированных затрат производится по следующей формуле:

$$P = C1/(1+r) + C2/(1+r)2 + C3/(1+r)3 + ... Cn/(1+r)n,$$

Где P – значение затрат на настоящий момент с учетом дисконтирования; C – затраты в 1, 2, 3-й, ..., n-й год; r – уровень дисконтирования.

Существуют различные точки зрения на то, какую годовую ставку дисконта следует использовать. В Австралии предлагается ставка в размере 5%, в то время как английское казначейство рекомендует 6%. При экономических оценках ЛС, как правило, практикуется проверка чувствительности результатов к различным дисконтным ставкам.

Методы фармакоэкономического анализа

Основными методами фармакоэкономического анализа являются [7]:

Анализ «затраты–эффективность» (cost-effectivenessanalysis – CEA) - тип фармакоэкономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

При проведении данного вида анализа для каждой медицинской технологии рассчитывается показатель затратной эффективности по следующей формуле:

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где CER (cost-effectivenessratio) – соотношение затраты–эффективность, DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты;Ef - эффективность.

Данный вид анализа позволяет определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную (доминантную) альтернативу, при которой соотношение «затраты–эффективность» будет минимальным. Очевидно, что в ситуации, при которой одна из сравниваемых технологий здравоохранения характеризуется более высоким показателем эффективности и сопровождается меньшими затратами, чем другая, анализ «затраты–эффективность» не проводится.

В случае если эффективность новой методики выше, но она не является доминантной при проведении оценки соотношения «затраты–эффективность», дополнительные затраты можно оценить путем расчёта инкрементального показателя приращения эффективности затрат ICER [8].

ICER = (Cost1 – Cost2)/(Ef1 – Ef2),

где Cost1 и Cost2 - это затраты (сумма прямых и непрямых затрат) вмешательств 1 и 2,

Ef1 и Ef2 – эффективность вмешательств 1 и 2 соответственно.

Технология считается:

• *рентабельной*, если имеет хорошую оценку эффективности, характеризуется большим значением коэффициента «затраты–эффективность» и имеет инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность», выраженный стоимостью одного дополнительного года жизни, не превышающей значение ВВП на душу населения;

• *затратно-эффективной* в случае, когда технология, получившая хорошую оценку эффективности, характеризуется большим значением коэффициента «затраты-эффективность» и имеет инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность», выраженный стоимостью одного дополнительного года жизни, не превышающей значение принятого в стране порога готовности платить;

• *пограничной приемлемой* в случае, когда технология, получившая хорошую оценку эффективности, характеризуется большим значением коэффициента «затраты–эффективность» и имеет инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность», выраженный стоимостью одного дополнительного года жизни и характеризующийся значением, находящимся в границах интервала от одного до двух значений принятого порога готовности платить;

• *неэффективной* или *неприемлемой* в случае, если технология имеет большее значение коэффициента «затраты–эффективность» при меньшей терапевтической эффективности или если её инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» превышает более чем в два раза принятый в условиях данной системы здравоохранения порог готовности платить.

Оценка дополнительных затрат, указанная выше, носит рекомендательный характер и не используется в настоящее время в действующих нормативных документах РФ.

Анализ «минимизации затрат» - частный случай анализа «затраты–эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью (что предварительно нужно доказать!), но разной стоимостью. Данный вид анализа рекомендуется применять при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного ЛС или одной медицинской технологии.

Анализ «затраты–полезность (утилитарность)» – вариант анализа «затраты-эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (например, качество жизни); при этом наиболее часто используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (QALY).

Понятие QALY (Quality-adjustedlifeyears – добавленные годы жизни с поправкой на качество) является одной из ключевых характеристик, определяющих полезность метода и его экономическую выгоду [9]. Значение данного показателя выражается в цифрах, однако способы получения QALY варьируют. Наиболее простым считается метод прямых оценок, включающий предложение пациенту визуально-аналоговой шкалы, по которой он смог бы оценить качество жизни в настоящем и в гипотетическом состоянии, предполагаемом по итогам лечения. Помимо визуально-аналоговой шкалы, возможны варианты «временный компромисс» и «стандартный риск», которые, по существу, также опираются на мнение пациента. Последние два способа заключаются в предложении пациенту альтернатив будущего состояния, одно из которых – прежнее, другое предполагает риск смерти (в процентах), но и шанс улучшить самочувствие (также в относительных величинах). Цифра, принимаемая за значение QALY, в данном случае эквивалентна той вероятности улучшения состояния (в %), которое подразумевается результатом лечения и выбрано пациентом (например, 0,8; 0,75 и т.п.). Более сложные методики предполагают заполнение стандартизированных опросников (SF-36, EuroQol и др.), по результатам которых вычисляются единицы качественно прожитых лет. QALY – субъективная величина, но используется для оценки полезности метода с экономической точки зрения. Пациент делает вывод, полезно ли нахождение в предлагаемом

состоянии. Кроме того, QALY может показать качество не только нахождения в определённом состоянии, но и переходов из одного состояния в другое с течением времени.

На данный момент применение показателя QALY вне анализа «затраты-полезность» невозможно по причине его недостаточной стандартизации. Метод CUA способен вычислить, сколько «стоит» 1 единица QALY при применении того или иного метода лечения, что в дальнейшем будет важно при принятии решения об экономической выгоде методики [9, 10]. Чем меньше полученное соотношение «затраты–полезность», тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности и тем более экономичной можно считать методику. Как и при анализе «затраты–эффективность», приходится использовать инкрементальный показатель ICUR в случае, если соотношение CUR новой методики меньше, но затраты выше. ICUR показывает стоимость прироста одной единицы полезности.

Каким образом могут быть оценены полученные данные?

В ряде стран мира для оценки полученных данных предлагается использовать концепцию «порога готовности общества платить» (Threshold). Впервые она была предложенаM. Weinstein, R. Zeckhauser (1973 г.) и означает некое допустимое значение уровня соотношения затрат и эффекта в конкретной системе здравоохранения. В России и в мире единого методического подхода нет. Рассматриваются несколько подходов: рассчитывается, трехкратный внутренний валовый продукт (ВВП) на душу населения; стоимость года диализа; формулируется в соответствии с результатами включения лекарств в список государственного обеспечения (в нашем случае, в ЖНВЛП); ретроспективный подход по анкетированию исследуемых пациентов. Обсуждается и исход, который принято сравнивать. Чаще всего это QALY (quality-adjustedlifeyears) и число приобретенных (сохраненных) лет LYS (life-yearssaved). Однако ВОЗ рекомендует DALY (disability-adjustedlifeyears). Представленные стоимостные границы адаптированы для высокоразвитых стран и целиком зависят от развития экономики и степени инвестиций в медицину (табл. 1).

Анализ «затраты–выгода»(cost-benefitanalysis, CBA)– тип клинико-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах.

Таблица 1

Границы допустимых затрат на год сохраненной качественной жизни в различных странах

Страна	Допустимый барьер затрат на год сохраненной качественной жизни
Австралия	42000–76000 австралийских долларов
Канада	20000–100000 канадских долларов
Нидерланды	20000 евро
Швеция	500000 шведских крон
Великобритания	30000 фунтов стерлингов
США	50000–100000 долларов США

Результаты анализа «затраты–выгода» представляются в виде либо показателя соотношения выгоды и затрат, либо абсолютной разницы между затратами и выгодой в денежном выражении.

Формулы расчетов:

BCR= B/C или CBD= C – B,

где BCR (benefit-costratio) – соотношение выгода/затраты;

B – выгода (в денежном выражении);

C – затраты;

CBD (cost-benefitdifference) – абсолютная разница между затратами и выгодой в денежном выражении.

Анализ «влияния на бюджет»(BIA) заключается в оценке финансовых последствий применения и распространения новых медицинских технологий с учетом ограниченности ресурсов конкретного лечебно-профилактического учреждения или системы здравоохранения в целом. BIA следует рассматривать как дополнительный к CEA, а не как альтернативный или заменяющий CEA метод анализа. В то время как CEA оценивает стоимость и результаты использования альтернативных технологий в установленном временном промежутке, BIA направлен на финансовую оценку последствий внедрения и распространения новых медицинских технологий для определения целесообразности их применения [11, 12].

Результат анализа влияния на бюджет можно выразить формулой

BIA = Efec (1) – Efec (2),

где BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Efec (1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения, в денежном выражении;

Efec (2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии, в денежном выражении.

Efec = ∑Cost – ∑CS,

где Efec – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии, в денежном выражении;

Cost – затраты, связанные с медицинской технологией, в денежном выражении;

CS (costsaving) – экономия средств в денежном выражении, возникающая благодаря использованию медицинской технологии.

К вспомогательным видам клинико-экономического анализа относятся:

Анализ «стоимость болезни» (cost-of-illnessanalysis, CoI) - метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с определенным заболеванием как на определенном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный вид фармакоэкономического анализа является вспомогательным методом, поскольку получаемые данные выражаются в денежных единицах, а сам метод является не сравнительным. Таким образом, при анализе стоимости болезни результаты оказываемой медицинской помощи, ее эффективность в расчет не принимаются. Данный метод необходим для организаторов здравоохранения и страховых компаний, поскольку он определяет общие стоимостные границы заболевания, выход за пределы которых свидетельствует либо о неполноценности проводимого лечения, либо о его избыточности. При анализе стоимости болезни могут быть использованы результаты проведенных ранее фармакоэкономических исследований основного типа.

ABC/VEN-анализ – метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам (классам) в соответствии с их фактическим потреблением за определенный предыдущий период времени [3].

При проведении анализа ЛСподразделяются на три класса:

- Класс А: 10–20 % наименований ЛС, на которые расходуется 70–80 % бюджета на ЛС.
- Класс В: 10–20 % наименований ЛС, на которые расходуется 15–20 % бюджета на ЛС.
- Класс С: 60–80 % наименований ЛС, на которые расходуется не более 5–10 % бюджета на ЛС.

VEN-анализ необходимо проводить совместно с ABC-анализом. VEN-анализ позволяет оценить рациональность расходования финансовых средств. Для этого все отпущенные пациентам ЛС делят на три категории: V (англ. vital, жизненноважные), E (англ. essential, необходимые), N (англ. non-essential, неважные). В каждой категории (класс А, В и С) необходимо выявить ЛС, не имеющие доказательств эффективности и безопасности (категория N VEN-анализа). Выявление таких ЛС в категории А (наиболее затратные) свидетельствует о нерациональныхрасходах. Эти сведения позволят сделать научно обоснованные рекомендации по включению или исключению назначения / закупок определенных ЛС.

Моделирование – способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой упрощенное формализованное описание изучаемого объекта (пациента, заболевания, эпидемиологической ситуации) и его динамику при использовании медицинских вмешательств. Моделирование может использоваться [13]:

в случае, когда в клинических исследованиях не изучались опосредованные и отдаленные результаты лечения; тогда результаты клинических исследований дополняются данными из других источников (нерандомизированные исследования, исследования-наблюдения, экспертное мнение и др.);

при применении результатов исследований, проведенных в других странах, для принятия клинических и управленческих решений в России;

при необходимости сделать заключение о целесообразности применения ЛС, схем и методов лечения у групп пациентов, не включавшихся ранее в исследования (например, пациенты с осложненным течением заболевания).

Результатом этого метода является так называемое «древо решений» - схема или алгоритм всех прогнозируемых вариантов течения конкретного заболевания.

На рис. 3 представлена упрощенная модель проведения условного курса фармакотерапии амбулаторных больных, у которых учитывается возможность возникновения НР от ЛС, а также необходимость госпитализации при отсутствии клинического эффекта. Справа представлены шесть возможных исходов проводимой терапии. Экономическая оценка каждого из них с учетом вероятности их развития позволяет прогнозировать вероятные затраты на одного больного и с учетом статистических данных по населению в целом. В то же время создание такой модели позволяет определить, какие данные и от какой

«ветви» данного древа не являются достаточными и требуют последующего уточнения. С другой стороны, компьютерная программа, в основу которой положена такая модель, позволяет прогнозировать экономические затраты в любом медицинском учреждении, вводя специфические для данного региона или стационара коэффициенты. Данный метод моделирующих исследований может быть использован для изучения затратной эффективности различныхвмешательств.

Предложенная технология моделирования позволяет избежать искажений (различия как затрат, так и результатов), неизбежно возникающих при экстраполировании данных, полученных в одних условиях, на другие. Модель, учитывающая исходные данные, более достоверна и специфична для реальной ситуации, но тем не менее, как и любая другая модель, является достаточно общей.

Построение «древа решений» не является единственным методом моделирования. В свя-

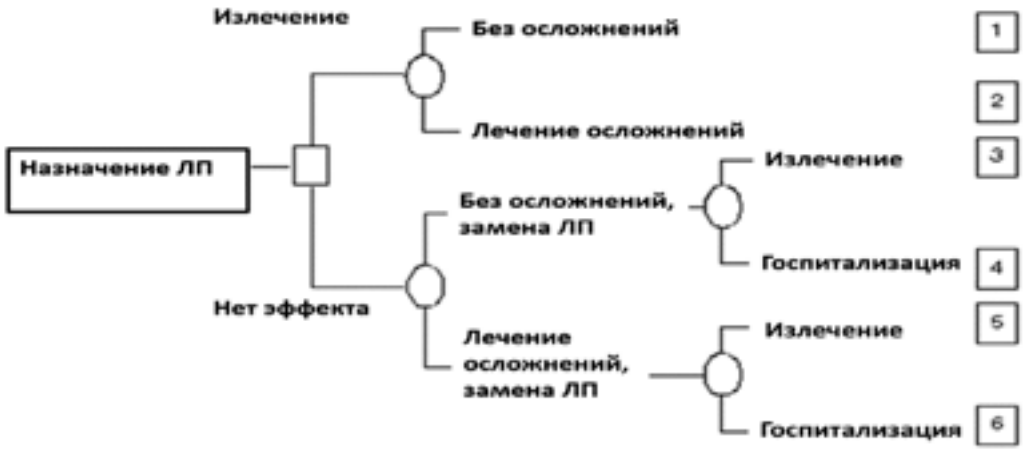


Рис.3. «Древо решений» условного курса фармакотерапии амбулаторных больных

зи с тем, что моделирование с построением древа решений не позволяет учитывать временной фактор, количество ветвей при изучении ряда состояний может достигать нескольких сотен, что снижает удобство обсчета получаемых данных. При изучении затратной эффективности хронических заболеваний более удобным представляется использование модели Маркова [2,3]. Марковский анализ рекомендуют использовать в тех случаях, когда время наступления эффекта может повлиять на его «полезность» (например, раннее выявление рака по сравнению с поздним выявлением), когда время наступления события точно не определено или когда клинические решения влияют на исходы, которые имеют место на различных этапах жизни пациента.

Модель допускает, что пациент всегда находится в одном из конечного количества состояний здоровья, которые называют состояниями Маркова, при этом с течением времени возможен переход из одного состояния в другое с известной вероятностью. Временной интервал исследования разделяется на равные отрезки времени, которые называются циклами Маркова.Обычно за цикл Маркова принимается 1 год. Для того, чтобы марковский процесс прекратился, в нем должно присутствовать по крайней мере одно состояние здоровья, выйти из которого пациент не сможет. Так как после прохождения достаточного количества циклов весь изучаемый контингент пациентов переходит в замкнутое состояние (т.е. абсорбируется им), подобные состояния именуются абсорбирующими состояниями.

Марковский процесс определяется распределением вероятностей между стартовыми состояниями и степенью вероятности переходов, допустимых для отдельных групп пациентов (т.е. процент пациентов на каждой стадии заболевания, которые выздоравливают, переносят осложнения или погибают). Обычным методом представления марковских моделей является древо марковских циклов. Каждое состояние отображается в нем в виде ответвлений от марковского узла.

Анализ чувствительности. Экономическая оценка обоснованности применения ЛС, основанная на результатах клинических или другого вида исследований, не дает права надеяться на учет всех возможных факторов, которые могут оказать влияние на сделанные выводы. Неизбеж-

но существует некоторая погрешность в отношении точности полученных данных. Например, не всегда ясно, какая цена должна быть использована для отражения истинной стоимости программы, если затраты среди пациентов широко варьируются. Из выборки пациентов, участвующих в исследовании, мы можем предсказать в доверительном интервале 95%, что фактические издержки находятся в наблюдаемых пределах.

В таких ситуациях должен быть проведен анализ чувствительности доверительного интервала значений затрат, чтобы узнать о том, чувствительны ли сделанные выводы (т.е. меняются ли они) в соответствии с выбранными величинами издержек и эффективности. При проведении анализа чувствительности необходимо пройти несколько этапов:

определение меняющихся параметров (стоимость ЛС, койко-дня, средняя заработная плата и т.д.);

определение вероятных колебаний выбранных параметров;

проведение вычислений, основанных на лучших прогнозах, более и менее консервативных предположениях (например, мы можем проанализировать результаты, предполагая, что фактические издержки равны нижнему значению диапазона, среднему или верхнему значению).

Таким образом, анализ чувствительности доверительного интервала значений меняющихся параметров указывает на неопределенность оценок и свидетельствует о степени достоверности сделанных заключений.

Итак, применение фармакоэкономических методов оценки различных подходов в лечении заболеваний представляет собой технологию, позволяющую определить место тех или иных ЛС в существующем многообразии рекомендаций, формуляров и стандартов лечения. Безусловное преимущество этого подхода заключаетсяв том, что выводы, полученные в таких исследованиях, основаны не только на клинической эффективности, но и на экономической целесообразности.

Получение таких данных, несомненно, имеет важное практическое значение, так как позволяет формировать реально доступные формуляры ЛС, адаптированные для любой системы здравоохранения, исходя из возможностей ее финансирования и обеспечения. При этом необходимо помнить о существенных различиях в организации и оплате систем здравоохранения в различных странах, влияющих на результаты фармакоэкономических исследований. Поэтому наиболее ценными для российского здравоохранения являются результаты фармакоэкономических исследований, проведенных в России.

Фармакоэкономический подход к оценке внедрения генетического тестирования в психиатрическую практику

Фармакоэкономические исследования целесообразности применения фармакогенетического подхода немногочисленны по сравнению с другими областями медицины, но их количество ежегодно возрастает, что свидетельствует об актуальности темы (рис.4).

Более ранние публикации по фармакоэкономике в области фармакогенетики в психиатрической практике осторожно предполагали вероятные преимущества, ссылаясь на недостаточные сведения о клиническом преимуществе

Рис.4. Количество публикаций результатов оценки «затраты–эффективность» фармакогенетических исследований в базе данных PubMed [14]

персонализированного подхода при проведении фармакотерапии [15, 16]. Затем фармакоэкономические исследования позволили выявить преимущества персонализированного подхода только у отдельных групп пациентов, как правило,с крайними вариантами метаболизма после генотипирования [17, 18]. Высокая стоимость исследований полиморфизмов генов приводила авторов к заключению, что ФГТ не является выгодным: отношение «затраты–эффективность» (CER) и показатель «приращения затрат на единицу эффективности» (ICER) были значимо выше «порога готовности платить» [19, 20].

Опубликованный в 2017 году систематический обзор клинических испытаний и исследований экономической эффективности фармакогенетических исследований при лечении депрессивных расстройств показал, что использование алгоритма GeneSight при определении тактики ведения пациентов позволяет не только увеличить в 2,5 раза долю пациентов, достигших ремиссии, но и добиться снижения затрат на лечение [21]

Фармакокинетика антидепрессантов - СИОЗС, определяется активностью изофермента 2D6 цитохрома Р450 печени. Потенциальная экономическая эффективность скрининга пациентов с депрессией на носительство ОНВ гена *CYP2D6,* кодирующего активность изофермента 2D6 цитохромаР450 печени, была представлена в виде модели Маркова [22]. Проводилось сравнение стратегии скрининга *CYP2D6* и последующей корректировки антидепрессантной терапии в соответствии с профилем метаболизма пациента (НМ, БМ или ММ) со стратегией отсутствия скрининга (принцип «один размер подходит всем»). Стратегия скрининга по сравнению с отсутствием скрининга привела к дополнительным затратам на 91 евро на пациента, но также к увеличению количества лет жизни с поправкой на качество (QALY), а коэффициент прироста эффективности затрат (ICER) составил 77 406 евро за QALY, что позволяет оценить скрининг как «рентабельный». При этом существенные колебания стоимостных показателей, используемых при построении модели, не позволяют однозначно интерпретировать результат и требуют продолжения исследований. Аналогичный вывод был сделан в исследовании экономической эффективности применения GeneSight (*CYP2D6, CYPC19, CYP1A2, SLC6A4, HTR2A*) при лечении депрессии у женщин [23].

Интерес к ФГТ и его экономической эффективности распространяется также среди специалистов, занимающихся лечением тяжелых психических расстройств у детей и подростков. Показано, что в группе ФГТ уменьшилась доля детей, использующих полипрагмазию (с 65% до 45%), среднее количество ЛС на одного ребенка достоверно снизилось от 3,3 до 2,4 ($p = 0,017$) [24].

Преимущества ФГТ могут заключаться не только в развитии более быстрой клинической динамики или приеме более низких доз ЛС. В исследовании, организованном крупной страховой компанией в США, показано, что в среднем лицас расстройствами настроения и тревожности, прошедшие ФГТ, имели достоверно на 40% меньше посещений по поводу неотложной помощи по всем причинам ($p <0,0001$) и на 58% меньше госпитализаций по всем причинам ($p<0,0001$), чем люди в контрольной группе. В этом случае даже отсутствие существенных различий в количестве назначенных психотропных препаратов привело к сокращению общих 6-месячные затрат на $ 1948 в тестируемой группе [25].

ФГТ в системе IDGx среди пациентов с умеренной и тяжелой формой депрессии улучшило QALY, включая более низкую вероятность смерти от самоубийства (0,328% и 0,351% соответственно) и привело к экономии средств. Общие затраты за 3 года составили 44 697 долларов США в группе IDGx и 47 295 долларов США в контрольной группе. Эта разница включает экономию в 2 918 долл. США в виде прямых медицинских расходов и 1680 долл. США в виде косвенных расходов. Анализ чувствительности подтвердил устойчивый характер текущих результатов доминантного теста IDGx [26]. Тестирование в системе IDGx приводит к повышению качества жизни и экономии затрат (6800 долл. США) в течение трехлетнего периода по сравнению с группой традиционной фармакотерапии. Эти показатели были значительно выше у пациентов с тяжелой депрессией (рейтинговая шкала Гамильтона для показателя депрессии $\geqslant 25$) [27].

Фармакогенетические / фармакоэкономические исследования проводятся при лечении не только депрессивных расстройств, но и шизофрении, эпилепсии. Генотипирование системы HLA у пациентов, применяющих клозапин, позволяет не только снизить частоту развития агранулоцитоза, но и является экономически эффективной стратегией в случае проведения тестирования до начала его применения [28]. Построение модели «дерева решений» с включением реальных данных о схемах назначения ПЭП, случаев ПЭП-индуцированного ССД / ТЭН, стоимости лечения ПЭП, лечения ССД / ТЭД и генетического скрининга на носительство *HLA-B**1502 подтвердило фармакоэкономическое преимущество последнего [29].

Учитывая снижение затрат на ФГТ и увеличение его доступности, вероятен прогноз будуще-

го, когда фармакогенетическая информация будет легко доступна по незначительной цене для всех пациентов в рамках рутинной клинической практики [30]. В этом случае большое количество фармакоэкономических исследований могут изменить результат в пользу доказательства фармакоэкономического преимущества ФГТ [31].

Российские фармакоэкономические исследования, оценивающие результат внедрения фармакогенетики в клиническую практику, являются для нас наиболее показательными, так как отражают реалии отечественного здравоохранения. Оценка клинико-экономической целесообразности применения ФГТ аллелей *3, *4, *5, *1xN, *6 гена *CYP2D6* в повседневной практике психиатрического стационара показала, что применение фармакогенетического подхода в выборе и назначении антипсихотической терапии характеризуется меньшими суммарными прямыми медицинским затратами за счет укорочения времени подбора оптимального режима антипсихотической терапии и, как следствие, уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре. При этом затраты на проведение ФГТ*CYP2D6* составляют менее 1% суммарных прямых медицинских затрат на лечение пациентов в условиях психиатрического стационара [32].

Еще одним фактором, свидетельствующим об экономической целесообразности применения фармакогенетического алгоритма при назначении антипсихотической терапии, является то, что это исследование проводится один раз в жизни и не требует повторения при повторной госпитализации в стационар.Учитывая, что около четверти госпитализаций в психиатрические стационары в один год осуществляются повторно, доля пациентов, которым требуется выполнение генотипирования, с каждым последующим годом будет снижаться, что повышает экономическую эффективность ФГТ при шизофрении [32].

Примером фармакоэкономической оценки методом построения «древа решения» является работа по сравнению персонализированного и традиционного подхода при назначении препаратов ВК пациентам с эпилепсией (рис.5) [33]. Для проведения расчетов авторы получили региональные данные по распространенности НМ, БМ и ММ по CYP2C9.Анализ медицинской документации позволил определить частоту развития НР ВК в каждой группе пациентов.

При расчете учтены затраты на приобретение ВК для проведения лечения в течение одного года и стоимость дополнительной терапии, назначенной в связи с развитием НР на фоне основной противоэпилептической терапии, а также тарифы на одно посещение врача-невролога, на определение концентрации ВК в плазме крови и носительства полиморфных аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Прямые немедицинские затраты (транспортирование пациента в ЛПУ, спецодежда, питание и др.) не анализировались и считались одинаковыми для обеих групп. Фармакоэкономический анализ показал, что внедрение персонализированного подхода

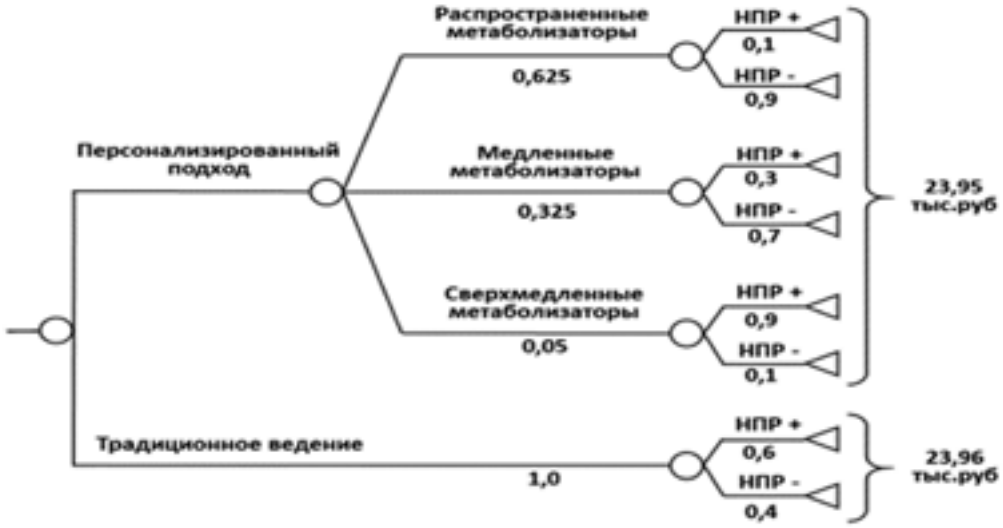


Рис. 5. Древо решений для фармакоэкономической оценки персонализированного и традиционного ведения пациентов с эпилепсией в Красноярском крае

при назначении ВК не приводит к повышению прямых медицинских затрат за счет сокращения визитов к неврологу, частоты приема и стоимости ЛС для купирования НР ВК, уменьшения величины и стоимости средней суточной дозы препаратов ВК.

Таким образом, обзор исследований по фармакоэкономической оценке фармакогенетических исследований показал, что персонализированный подход к выбору ЛС в психиатрии активно развивается, полученные результаты о повышении клинической эффективности и фармакоэкономических преимуществах делают такой подход перспективным направлением клинической медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ОСТ 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения» // Пробл. стандарт. в здравоохр. 2002.N5. С. 55–67.
2. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова // М.: Издательство ОКИ, 2013. 42 с.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ // М.: Ньюдиамед, 2004. 403 с.
4. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2015.N3(1). С. 7–11.
5. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2017.N5(3).С. 5–10.
6. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2016. N4(2).С. 5–9.
7. Прикладная фармакоэкономика. Учебное пособие для студентов вузов / под ред. академика РАМН, профессора В.И. Петрова. М., 2005. 335 с.
8. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2014. N2(1).С. 23–27.
9. Макарова Е.И., Ягудина Р.И. Методология расчета QALY в фармакоэкономическом моделировании: использование опросников изучения качества жизни пациента // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2018.N 6(1). С. 7–12.
10. Garrido M.V., Kristensen F.B., Nielsen C.P., Busse R. Health technology assessment and health policy making in Europy // Copenhagen: WHO; 2008. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90426/E91922.pdf
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2011.N4(2). С. 9–12.
12. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом № 145-од ФГБУ «ЦЭККМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2016 г.
13. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2016.N4(1).С. 7–12.
14. Payne K., Shabaruddin F.H. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics // Pharmacogenomics. 2010. N11(5).C. 643–646.
15. Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J., Schneeweiss S., Glynn R.J., Smoller J.W. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model // J. Clin. Psychopharmacol. 2005.N25(5).C. 427–434.
16. Rodríguez-Antona C., Gurwitz D., de Leon J., Llerena A., Kirchheiner J., de Mesa E.G. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies // Pharmacogenomics. 2009.N10(4).C. 685–699.
17. Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression // Transl. Psychiatry. 2013.N3.C. 242.
18. Allen J.D., Carhart J.M., Spivak A., Dechairo B.A. GeneSight® psychotropic reduces overall medication costs in patients treated with psychiatric medications // American Psychiatric Association Meeting Poster. May 2014.
19. Perlis R.H., Patrick A., Smoller J.W., Wang P.S. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR*D study // Neuropsychopharmacology. 2009.N34(10).C. 2227–2236.
20. Serretti A., Olgiati P., Bajo E., Bigelli M., De Ronchi D. A model to incorporate genetic testing (5-HTTLPR) in pharmacological treatment of major depressive disorders // World J. Biol. Psychiatry. 2011.N12(7).C. 501–515.
21. Rosenblat J.D., Lee Y., McIntyre R.S. Does Pharmacogenomic Testing Improve Clinical Outcomes for Major Depressive Disorder? A Systematic Review of Clinical Trials and Cost-Effectiveness Studies // J. Clin. Psychiatry. 2017. N78(6). C.720–729.
22. Sluiter R.L., Janzing J.G.E., van der Wilt G.J., Kievit W., Teichert M. An economic model of the cost-utility of pre-emptive genetic testing to support pharmacotherapy in patients with major depression in primary care // Pharmacogenomics J. 2019; 16. https://doi.org/10.1038/s41397-019-0070-8.
23. Peterson K., Dieperink E., Anderson J., Boundy E., Ferguson L., Helfand M. Rapid evidence review of the comparative effectiveness, harms, and cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided antidepressant treatment versus usual care for major depressive disorder // Psychopharmacology (Berl). 2017;234(11):1649-1661. doi: 10.1007/s00213-017-4622-9.
24. Blasco-Fontecilla H. Clinical utility of pharmacogenetic testing in children and adolescents with severe mental disorders // J. Neural. Transm. (Vienna). 2019;126(1):101-107. doi: 10.1007/s00702-018-1882-4.

25. Perlis R.H., Mehta R., Edwards A.M., Tiwari A., Imbens G.W. Pharmacogenetic testing among patients with mood and anxiety disorders is associated with decreased utilization and cost: A propensity-score matched study // Depress Anxiety. 2018.N35(10).C. 946–952. doi: 10.1002/da.22742.

26. Groessl E.J., Tally S.R., Hillery N., Maciel A., Garces J.A. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder // J. Manag. Care Spec. Pharm. 2018; 24(8): 726-734. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.8.726

27. Najafzadeh M., Garces J.A., Maciel A. Economic evaluation of implementing a Novel pharmacogenomic test (IDgenetix®) to guide treatment of patients with depression and/or anxiety // Pharmacoeconomics. 2017; 35(12): 1297-1310. doi: 10.1007/s40273-017-0587-0.

28. Girardin F.R., Poncet A., Perrier A., Vernaz N., Pletscher M., Samer C.F., Lieberman J.A., Villard J. Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine // Pharmacogenomics J. 2019.N 19(2).C. 211–218. doi: 10.1038/s41397-017-0004-2.

29. Chen Z., Liew D., Kwan P. Real-world cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for epilepsy treatment // Neurology. 2016.N 86(12). C.1086–1094. doi: 10.1212/WNL.0000000000002484.

30. Verbelen M., Weale M.E., Lewis C.M. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? // Pharmacogenomics J. 2017.N17(5). C. 395–402. doi: 10.1038/tpj.2017.21.

31. Olgiati P., Bajo E., Bigelli M., De Ronchi D., Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012.N36(1). C. 147–154.

32. КурылевА.А., АндреевБ.В., КолбинА.С., ЛиманкинО.В. ГенотипированиеCYP2D6 впрактикепсихиатрическогостационара –фармакоэкономические аспекты // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018.N11(1).C. 19–26. doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026.

33. Бочанова Е.Н., Шнайдер Н.А., Зырянов С.К., Гусев С.Д., Насырова Р.Ф. Персонализированный подход к повышению безопасности фармакотерапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2018; (153): 13–18. doi: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-13-18.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Метаболизм антипсихотиков

Лекарственное средство (МНН)	Путь метаболизма	Фермент	Ген	Источник
Амисульпирид	Метаболизируется в печени в малой степени. Выводится с мочой (35%) и калом (65%)	-	-	1
Арипиразол	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP2D6	CYP3A4 CYP2D6	2
Галоперидол	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4 UGT2B1 UGT2B12	CYP2D6 CYP3A4 UGT2B1 UGT2B12	3, 4, 5
Зипрасидон	Метаболизируется в печени	CYP3A4 AO	CYP3A4 AOX1	6
Зуклопентиксол	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4	7
Кветиапин	Метаболизируется в печени	CYP3A4	CYP3A4	8
Клозапин	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A3/4 UGT1A4	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A3/4 UGT1A4	9, 10
Оланзапин	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A43CYP2D6 FMO1 FMO3 UGT1A4	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A43 CYP2D6 FMO1 FMO3 UGT1A4	11, 12, 13
Палиперидон	Не метаболизируется	-	-	14
Рисперидон	Метаболизируетсяв печени	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5	15
Сертиндол	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4	16, 17
Сульпирид	Неметаболизируется	-	-	18
Тиаприд	Метаболизируется в печени в малой степени Выводится с мочой (70%) и калом (24%)	-	-	19
Трифлуоперазин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP1A2 UGT1A4	CYP2D6 CYP1A2 UGT1A4	20, 21, 22
Флупентиксол	Практически не метаболезируетс	CYP1A2	CYP1A2	23, 24
Хлопромазин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP1A2	CYP2D6 CYP1A2	25

Приложение 2

Метаболизм антидепрессантов

Лекарственное средство (МНН)	Путь метаболизма	Фермент	Гены	Источник
Амитриптилин	Метаболизируется в печени	CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP1A2	CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP1A2	26
Вальдоксан	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP2C9	CYP1A2 CYP2C9	27
Венлафаксин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	CYP2D6 CYP3A4 CYP2C19	28, 29
Вортексетин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 CYP2C9 CYP2C19 CYP2A6 CYP2C8 CYP2B6	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 CYP2C9 CYP2C19 CYP2A6 CYP2C8 CYP2B6	30
Дулоксетин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP1A2	CYP2D6 CYP1A2	3, 13
Имипрамин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP2C19	CYP2D6 CYP2C19	32
Кломипрамин	Метаболизируется в печени	CYP2D6	CYP2D6	33
Миансерин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP1A2	CYP2D6 CYP1A2	34
Милнаципран	Метаболизируется в печени в малой степени Выводится с мочой в форме глюкуронида	UGT2B7	UGT2B7	35, 36, 37
Пароксетин	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4	CYP2D6 CYP3A4	38, 39
Сертралин	Метаболизируется в печени	CYP2C9 CYP3A4 CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6 UGT1A3 UGT1A6 UGT2B7 MAO-A MAO-B	CYP2C9 CYP3A4 CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6 UGT1A3 UGT1A6 UGT2B7 MAOA MAOB	40, 41
Тразадон	Метаболизируется в печени	CYP3A4	CYP3A4	42
Флуоксамин	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP3A4 CYP2D6	CYP1A2 CYP3A4 CYP2D6	43, 44
Флуоксетин	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19 CYP3A5	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19 CYP3A5	45
Циталопрам	Метаболизируется в печени	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	46, 47
Эсциталопрам	Метаболизируется в печени	CYP3A4, CYP2C19 CYP2D6 MAO-A MAO-B	CYP3A4, CYP2C19 CYP2D6 MAOA MAOB	47, 48, 49

Приложение 3

Метаболизм противоэпилептических препаратов

Лекарственное средство (МНН)	Путь метаболизма	Фермент	Гены	Источник
Вальпроевая кислота	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	CYP3A4 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	50
Карбамазепин	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP3A5 CYP2C8 CYP3A4 CYP2B6 CYP2A6 CYP1A2 CYP2C19	CYP3A4 CYP3A5 CYP2C8 CYP3A4 CYP2B6 CYP2A6 CYP1A2 CYP2C19	51, 52, 53, 54
Ламотриджин	Метаболизируется в печени	UGT1A4 UGT2B7	UGT1A4 UGT2B7	55
Леветирацетам	Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизмененном виде(66%) и в форме неактивного метаболита(24%)	-	-	56
Топирамат	Не метаболизируется в печени, выводится с мочой в неизмененном виде(70%)	-	-	57

Приложение4

Метаболизм препаратов, применяемых для лечения болезней зависимости

Лекарственное средство (МНН)	Путь метаболизма	Фермент	Гены	Источник
Акампросат	Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизмененном виде	-	-	58
Баклофен	Метаболизируется в печени в малой степени, выделяется с мочой и калом в неизмененном виде (~85%) и в форме дезаминированного метаболита (~15%)	-	-	59
Бупренорфин	Метаболизируется в печени, выделяется с желчью	CYP3A4 CYP2C8 UGT1A1 UGT2B7	CYP3A4 CYP2C8 UGT1A1 UGT2B7	60
Бупропион	Метаболизируется в печени	CYP2B6 CYP2C19 11β-HSD1	CYP2B6 CYP2C19 HSD11B1	61, 62, 63
Варениклин	Не метаболизируется в печени, экскретируется с мочой в неизменном виде	-	-	64
Дисульфирам	Метаболизируется в печени	CYP2E1 UGTs	CYP2E1	65
Метадон	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP2B6 CYP2D6	CYP3A4 CYP2B6 CYP2D6	66
Налмефен	Метаболизируется в печени	UGT2B7 UGT1A3 UGT1A8	UGT2B7 UGT1A3 UGT1A8	67
Налтрексон	Метаболизируется в печени	Дигидродиол-дегидрогеназа (EC 1.3.1.60)	DHDH	68
Ондансетрон	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP1A2 CYP2D6	CYP3A4 CYP1A2 CYP2D6	69
Прегабалин	Не метаболизируется в печени, экскретируется с мочой в неизменном виде	-	-	70

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Hert M., van Eyck D., De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring // IntClinPsychopharmacol. 2006; 21: 11–15. doi:10.1097/01.yic.0000201496.23259.85.

2. Kubo M., Koue T., Inaba A., Takeda H., Maune H., Fukuda T., Azuma J. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic aripiprazole // Drug MetabPharmacokinet. 2005; 20(1): 55–64. doi:10.2133/dmpk.20.55.

3. Shin J.G., Kane K., Flockhart D.A. Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol // British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 51(1), 45–52. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01313.x.

4. Kato Y., Nakajima M., Oda S., Fukami T., Yokoi T. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in haloperidol glucuronidation and quantitative estimation of their contribution // Drug Metabolism and Disposition. 2011; 40(2), 240–248. doi:10.1124/dmd.111.042150.

5. Narayanan, Rangaraj& Leduc, Barbara & Williams, David. (2004). Glucuronidation of haloperidol by rat liver microsomes: Involvement of family 2 UDP-glucuronosyltransferases. Life sciences. 74. 2527-39. 10.1016/j.lfs.2003.10.009.

6. Sandson N.B., Armstrong S.C., Cozza K.L. An overview of psychotropic drug-drug interactions // Psychosomatics. 2005; 46(5): 464–94. doi:10.1176/appi.psy.46.5.464.

7. Davies S.J., Westin A.A., Castberg I., Lewis G., Lennard M.S., Taylor S. et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies // Acta PsychiatricaScandinavica. 2010; 122(6): 445–453. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01619.x.

8. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics // New York, ed 12, 2010. – 406 p. ISBN 978-0071624428.

9. Urichuk L., Prior T., Dursun S., Baker G. Metabolism of Atypical Antipsychotics: Involvement of Cytochrome P450 Enzymes and Relevance for Drug-Drug Interactions // Current Drug Metabolism. 2008; 9(5): 410-418. doi:10.2174/138920008784746373.

10. Mori A. Udp-Glucuronosyltransferase 1A4 Polymorphisms In A Japanese Population And Kinetics Of Clozapine Glucuronidation // Drug Metabolism and Disposition. 2005; 33(5): 672-675. doi:10.1124/dmd.104.002576.

11. Okubo M., Narita M., Murayama N., Akimoto Y., Goto A., Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavincontaining monooxygenase 3 // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2016; 31(2): 83-92. doi:10.1002/hup.2515.

12. Söderberg M.M, Haslemo T., Molden E., Dahl M.L. Influence of FMO1 and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients // The pharmacogenomics journal. 2013; 13(6): 544-550. doi:10.1038/tpj.2012.47.

13. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance // Molecular psychiatry. 2011; 16(6): 620-625. doi:10.1038/mp.2011.38.

14. Vermeir M., Naessens I., Remmerie B., Mannens G., Hendrickx J., Sterkens P. et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans // Drug Metabolism and Disposition. 2008; 36(4): 769-79. doi:10.1124/dmd.107.018275.

15. He H., Richardson J.S. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT_2 and dopamine D_2 receptors // International clinical psychopharmacology. 1995; 10(1): 19–30. doi:10.1097/00004850-199503000-00003.

16. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics // The Journal of clinical psychiatry. 1996.57(11): 12-25. PMID: 8941167.

17. Wong S.L., Linnen P., Mack R., Granneman G.R. Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers // Biopharmaceutics & Drug Disposition. 1997; 18(6): 533-41. doi:10.1002/(sici)1099-081x(199708)18:6<533::aid-bdd42>3.0.co;2-j.

18. Wagstaff A.J., Fitton A., Benfield P. Sulpiride // Cns Drugs. 1994; 2(4): 313-33. doi:10.2165/00023210-199402040-00007.

19. Dose M., Lange H.W. The benzamide tiapride: treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes // Pharmacopsychiatry. 2000; 33(1): 19–27. doi:10.1055/s-2000-7964.

20. Midha K.K., Korchinski E.D., Verbeeck R.K., Roscoe R.M., Hawes E.M., Cooper J.K. et al. Kinetics of oral trifluoperazine disposition in man // British journal of clinical pharmacology. 1983; 15(3): 380-382. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb01515.x.

21. 20. Gunes A., Dahl M. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms // Pharmacogenomics. 2008; 9(5): 625-637. doi:10.2217/14622416.9.5.625.

22. 21. Uchaipichat V., Mackenzie P.I., Elliot D.J., Miners J.O. Selectivity of substrate (trifluoperazine) and inhibitor (amitriptyline, androsterone, canrenoic acid, hecogenin, phenylbutazone, quinidine, quinine, and sulfinpyrazone)"probes" for human UDP-glucuronosyltransferases // Drug metabolism and disposition. 2006; 34(3): 449-456. doi:10.1124/dmd.105.007369.

23. Jørgensen A. A sensitive and specific radioimmunoassay for cis (Z)-flupenthixol in human serum // Life sciences. 1978; 23(15): 1533-42. doi:10.1016/0024-3205(78)90580-5.

24. Jorgensen A., Hansen V., Dahl Larsen U., Khan A.R. Metabolism, distribution and excretion of flupenthixol // Acta Pharmacol. 1969; 27: 301-313. doi:10.1111/j.1600-0773.1969.tb00516.x.

25. Jaworski T.J., Hawes E.M., McKay G., Midha, K.K. The Metabolism of Chlorpromazine N-Oxide in the Rat // Xenobiotica. 1988; 18(12): 1439–1447. doi:10.3109/00498258809042266.

26. Venkatakrishnan K., Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Schmider J., Harmatz J.S., Shader R.I. Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4 // The Journal of Clinical Pharmacology. 1998; 38(2): 112-21. doi:10.1002/j.1552-4604.1998.tb04399.x.

27. Liu X., Lu Y.F., Guan X., Zhao M., Wang J., Li F. Characterizing novel metabolic pathways of melatonin receptor agonist agomelatine using metabolomic approaches // Biochemical pharmacology. 2016;109:70-82.

doi:10.1016/j.bcp.2016.03.020.

28. Otton S.V., Ball S.E., Cheung S.W., Inaba T., Rudolph R.L., Sellers E.M. Venlafaxine oxidationinvitroiscatalysed by CYP2D6 // British Journal of Clinical Pharmacology. 1996; 41(2): 149–56. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00173.x.

29. Fogelman S.M., Schmider J., Venkatakrishnan K., von Moltke L.L., Harmatz J.S., Shader R.I., Greenblatt D.J. O-and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants // Neuropsychopharmacology. 1999; 20(5): 480. doi:10.1016/s0893-133x(98)00113-4.

30. Hvenegaard M.G., Bang-Andersen B., Pedersen H., Jørgensen M., Püschl A., Dalgaard L. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004 // Drug Metabolism and Disposition. 2012; 40(7):1357-65. doi:10.1124/dmd.112.044610.

31. Lobo E.D., Bergstrom R.F., Reddy S., Quinlan T., Chappell J., Hong Q., Ring B., Knadler M.P. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine // Clinical pharmacokinetics. 2008; 47(3): 191-202. doi:10.2165/00003088-200847030-00005.

32. Sigg E.B. Pharmacological Studies with Tofrānil // Canadian Psychiatric Association Journal. 1959; 4(1): 75–85. doi:10.1177/070674375900401s07.

33. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug–drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. Journal of clinical pharmacy and therapeutics // 1998; 23(6): 403-16. doi:10.1046/j.1365-2710.1998.00086.x.

34. Koyama E., Chiba K., Tani M., Ishizaki T. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1996;278(1):21-30.doi:10.2133/dmpk.9.supplement_148.

35. Li F., Chin C., Wangsa J., Ho J. Excretion and metabolism of milnacipran in humans after oral administration of milnacipran hydrochloride // Drug Metabolism and Disposition. 2012; 40(9): 1723-1735. doi:10.1124/dmd.112.045120.

36. Puozzo C., Lens S., Reh C., Michaelis K., Rosillon D., Deroubaix X., Deprez D. Lack of interaction of milnacipran with the cytochrome p450 isoenzymes frequently involved in the metabolism of antidepressants // Clinical pharmacokinetics. 2005; 44(9): 977-988. doi:10.2165/00003088-200544090-00007.

37. Hussar D.A. New drugs: Milnacipran hydrochloride, fesoterodine fumarate, and silodosin. Journal of the American Pharmacists Association. 2009;49(2):347-50. doi:10.1331/japha.2009.09509.

38. Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development //Curr Med Chem. 2009;16(27):3480-675. doi:10.2174/092986709789057635

39. Jornil J., Jensen K.G., Larsen F., Linnet K. Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of Paroxetine and Estimation of Their Importance for Human Paroxetine Metabolism Using a Population-Based Simulator //Drug Metabolism and Disposition. 2009; 38(3): 376–385. doi:10.1124/dmd.109.030551.

40. Ronfeld R.A., Wilner K.D., Baris B.A. Sertraline. Clinical Pharmacokinetics. 1997; 32(1): 50–55. doi:10.2165/00003088-199700321-00008.

41. Obach, R. S. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study // Drug Metabolism and Disposition. 2004; 33(2): 262–270. doi:10.1124/dmd.104.002428.

42. Rotzinger S., Fang J., Baker G.B. Trazodone is metabolized tom-Chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources // Drug metabolism and disposition. 1998;26(6): 572-5. doi:10.1016/s0006-3223(97)00483-6.

43. Overmars H., Scherpenisse P.M., Post L.C. Fluvoxamine maleate: metabolism in man // Eur J Drug MetabPharmacokinet. 1983; 8:259-80. doi:10.1007/bf03188757.

44. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine // ClinPharmacokinet. 1995; 29(1):1-9. doi:10.2165/00003088-199500291-00003.

45. Mandrioli R., Forti G.C., Raggi M.A. Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450 // Current drug metabolism. 2006; 7(2): 127-33. doi:10.2174/138920006775541561.

46. Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B.PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway // Pharmacogenetics and Genomics. 2011; 21 (11): 769–72. doi:10.1097/FPC.0b013e328346063f.

47. Rochat B., Kosel M., Boss G. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver //BiochemPharmacol. 1998; 56 (1): 15-23. doi:10.1016/s0006-2952(98)00008-2.

48. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, Harmatz JS, Shader RI. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. Drug Metabolism and Disposition. 2001 Aug 1;29(8):1102-9. PMID: 11454728.

49. Sidhu J., Priskorn M., Poulsen M., Segonzac A., Grollier G., Larsen F. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans // Chirality. 1997; 9(7): 686-92. doi:10.1002/(sici)1520-636x(1997)9:7<686::aid-chir9>3.0.co;2-5.

50. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K., Leeder J.S., Song W., Birnbaum A.K. et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetics and genomics. 2013 Apr;23(4):236. doi:10.1097/fpc.0b013e32835ea0b2.

51. Pearce R.E., Lu W., Wang Y.Q., Uetrecht J.P., Correia M.A., Leeder J.S. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine // Drug Metabolism and Disposition, 2008; 36(8): 1637-1649. doi:10.1124/dmd.107.019562.

52. Kerr B.M., Thummel K.E., Wurden C.J., Klein S.M., Kroetz D.L., Gonzalez F.J. et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation // BiochemPharmacol. 1994; 47(11): 1969–79. doi:10.1016/0006-2952(94)90071-x.

53. Pelkonen O., Myllynen P., Taavitsainen A. R., Boobis P., Watts B. G. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CVP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems // Xenobiotica. 2001; 31(6): 321–43. doi:10.1080/00498250110055479.

54. Kang P., Liao M., Wester M.R., Leeder J.S., Pearce R.E., Correia M.A.CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile // Drug MetabDispos. 2008;36(3):490–9. doi:10.1124/dmd.107.016501.

55. López M., Dorado P., Monroy N., Alonso M.E., Jung-Cook H., Machín E. et al. Pharmacogenetics of the antiepileptic drugs phenytoin and lamotrigine // Drug metabolism and drug interactions. 2011;26(1):5-12. doi:10.1515/dmdi.2011.008.

56. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics // Pharmacology & therapeutics. 2000; 85(2):77-85. doi:10.1016/s0163-7258(99)00052-2

57. Caldwell G.W., Wu W.N., Masucci J.A., McKown L.A., Gauthier D., Jones W.J. et al. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, topiramate in animals

and humans. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 2005 Sep 1;30(3):151-64. doi:10.1007/bf03190614.

58. Saivin S., Hulot T., Chabac S., Potgieter A., Durbin P., Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate // Clinical pharmacokinetics. 1998; 35(5): 331-345. doi:10.2165/00003088-199835050-00001.

59. Wuis E.W., Dirks M.J.M., Termond E.F.S., Vree T.B., Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects // European Journal of Clinical Pharmacology. 1989; 37 (2): 181–84. doi:10.1007/BF00558228.

60. Gruber V.A., McCance-Katz E.F. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications // Current HIV/AIDS Reports. 2010; 7(3): 152-160. doi:10.1007/s11904-010-0048-2.

61. Kirchheiner J., Klein C., Meineke I., Sasse J., Zanger U.M., Mürdter T.E. et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6 // Pharmacogenetics and Genomics. 2003; 13(10): 619-626. doi:10.1097/00008571-200310000-00005.

62. Zhu A.Z.X., Zhou Q., Cox L.S., Ahluwalia J.S., Benowitz N.L., Tyndale R.F. Gene Variants in CYP2C19 Are Associated with Altered In Vivo Bupropion Pharmacokinetics but Not Bupropion-Assisted Smoking Cessation Outcomes // Drug Metabolism and Disposition. 2014; 42(11): 1971–1977. doi:10.1124/dmd.114.060285.

63. Meyer A., Vuorinen A., Zielinska A.E., Strajhar P., Lavery G.G., Schuster D., Odermatt A. Formation of threohydrobupropion from bupropion is dependent on 11β-hydroxysteroid dehydrogenase // Drug Metabolism and Disposition. 2013; 41(9): 1671–8. doi:10.1124/dmd.113.052936.

64. Obach R.S., Reed-Hagen A.E., Krueger S.S., Obach B.J., O'Connell T.N., Zandi K.S. et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro // Drug Metabolism and Disposition. 2006; 34 (1): 121–30. doi:10.1124/dmd.105.006767.

65. Emery M.G., Jubert C., Thummel K E., Kharasch E.D. Duration of cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) inhibition and estimation of functional CYP2E1 enzyme half-life after single-dose disulfiram administration in humans // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1999; 291(1), 213-219. doi:10.1124/jpet.102.049072.

66. Anaheim O.M., Moksnes K., Borchgrevink P.C., Kaasa S., Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain // Acta AnaesthesiologicaScandinavica. 2008; 52 (7): 879–89. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01597.x.

67. Keating G.M. Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence // CNS drugs. 2013; 27(9): 761-772. doi:10.1007/s40263-013-0101-y.

68. Porter S.J., Somogyi A.A., White J.M. Kinetics and inhibition of the formation of 6β-naltrexol from naltrexone in human liver cytosol // British journal of clinical pharmacology. 2000; 50(5): 465-471. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00281.x.

69. Stamer U.M., Lee E.H., Rauers N.I., Zhang L., Kleine-Brueggeney M., Fimmers R. et al. CYP2D6-and CYP3A-dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care // Anesthesia& Analgesia. . 2011; 113(1): 48-54. doi:10.1213/ane.0b013e31821d01bc.

70. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., Chapel S., Janiczek N., Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin // Clinical Pharmacokinetics. 2010; 49(10): 661–669. doi:10.2165/11536200-000000000-00000.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКА

Верстка
Екатерина Фортина

Корректор
Сергей Минин

Оформление обложки
Николай Вавулин

Формат 60×90 1/8 Печать офсетная.
Гарнитура «Newton». Объем 50 п. л.

ООО «Издательство ДЕАН»
191119, Санкт-Петербург, ул. Константина Заслонова, 17.
Тел. (812) 712-27-40

Редакционно-издательский отдел:
Тел. (812) 575-59-01
E-mail: izdat@deanbook.ru

Отдел продаж:
Тел./факс (812) 764-52-85
E-mail: zakaz@deanbook.ru

www.deanbook.ru